

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON I
FACULTÉ DE MÉDECINE LYON-SUD

Année 1980 - N° / 31

ROLE DES VIRUS DE L'HEPATITE
DANS
L'ETIOPATHOGENIE
DE LA
PERIARTERITE NOUEUSE

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 4 Avril 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Antoine ANDRÉ

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 25 Août 1950

à METZ (Moselle)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
FACULTE de MEDECINE LYON-SUD

Année 1980 - N°

ROLE des VIRUS de L'HEPATITE
dans
L'ETIOPATHOGENIE
de la
PERIARTERITE NOUEUSE

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 4 avril 1980
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Antoine ANDRE
Interne des Hôpitaux de Lyon

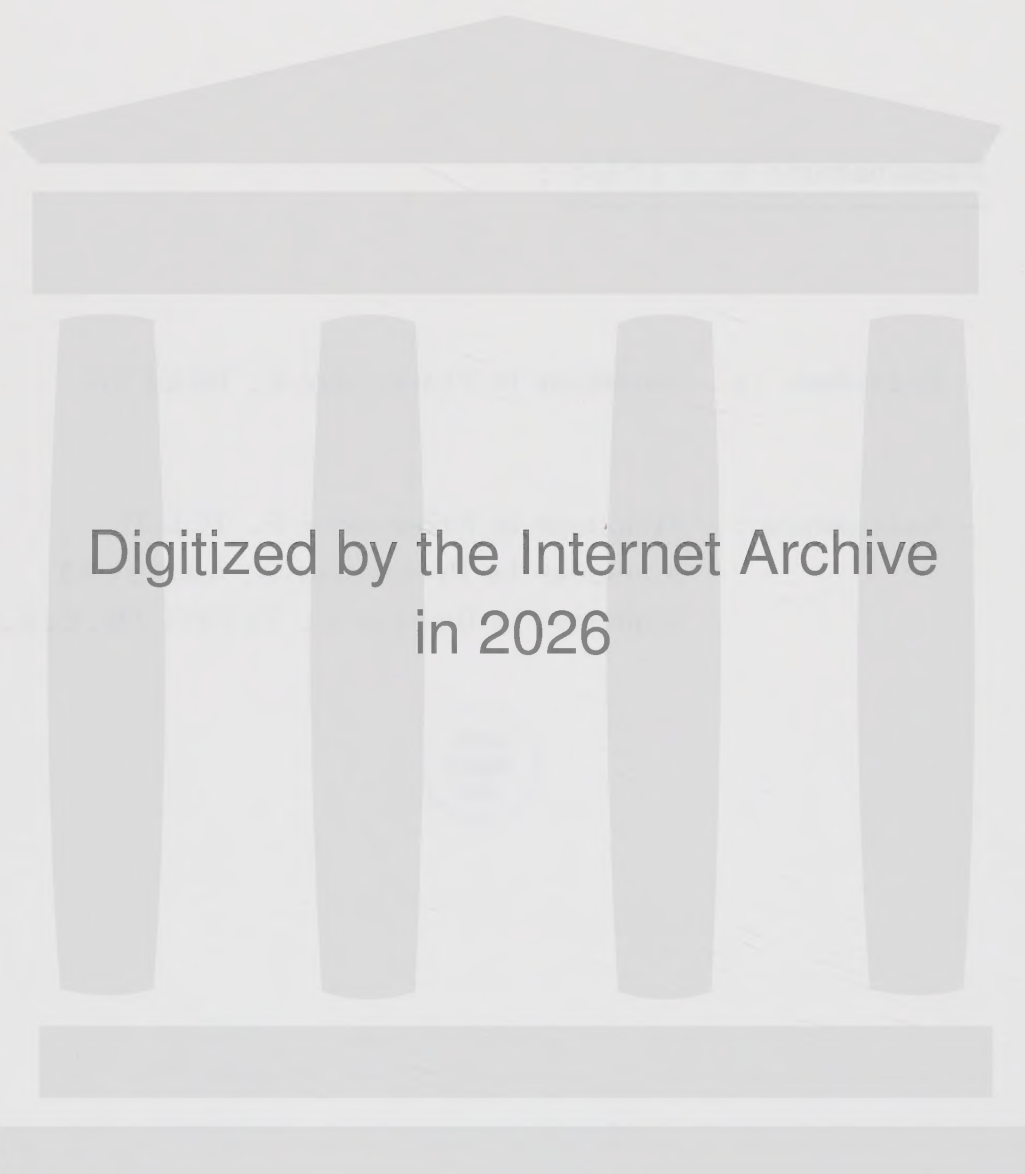
né le 25 août 1950
à Metz (Moselle)



Examineurs de la Thèse :

- Président : Monsieur le Professeur R. BRETTE

- Assesseurs : Monsieur le Professeur F. TOLOT
Monsieur le Professeur R. LAMBERT
Monsieur le Docteur C. TREPO (M.C.A.)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554205_0012

A tous ceux qui, par leur appui et leurs encouragements,
ont permis l'élaboration de ce travail,

Au Docteur C. TREPO qui en eut l'initiative, et à qui nous
rendons hommage,

A nos juges qui se sont attardés à le lire,

Qu'ils trouvent ici le témoignage de notre profonde
gratitude.

Nous remercions enfin tous ceux qui,

- au laboratoire d'hygiène que dirige le professeur SEPETJIAN,
- à l'unité 45 de l'INSERM que dirige le professeur LAMBERT,

nous ont prêté leur concours et apporté leur aide.

PLAN

. INTRODUCTION. -

. 1ère PARTIE : La PAN

- A - Historique
- B - Clinique
- C - Paraclinique
- D - Evolution
- E - Formes cliniques
- F - Limites nosologiques
- G - Etiologie et Pathogénie
- H - Traitement

. 2ème PARTIE : Virologie et Immunopathologie des Infections par le virus de l'Hépatite B

- A - Historique
- B - Le virus de l'Hépatite B
- C - Pathogénie des lésions au cours des infections à VHB.

. 3ème PARTIE : Le virus non A non B

- A - Historique
- B - Epidémiologie
- C - Aspects cliniques
- D - Mise en évidence du virus NANB et de ses marqueurs

. 4ème PARTIE : Résultats de l'Etude de 78 cas de PAN

- I - Matériel et Méthode
- II - Observations types de PAN
- III - Etude analytique des 78 cas
- IV - Etude synthétique

. 5ème PARTIE : Discussion

- I - Critères Diagnostiques de la PAN
- II - Authenticité des cas rapportés
- III - Les PAN associées au virus B de l'Hépatite
- IV - Les PAN associées au virus non A non B de l'Hépatite
- V - Immunopathogénie
- VI - Perspectives thérapeutiques
- VII - Conception actuelle de la PAN

. CONCLUSION. -

. BIBLIOGRAPHIE. -

INTRODU C TION

. La PAN rentre dans le cadre des vascularités nécrosantes.

Cette affection grave, de symptomatologie polymorphe et parfois trompeuse, répond à une définition anatomoclinique aux limites floues.

Actuellement, une meilleure connaissance de la pathogénie de la maladie permet la mise en oeuvre de thérapeutiques adaptées.

. En effet, dès 1971, le virus B de l'hépatite a été incriminé dans la genèse de certaines PAN par dépôt de complexes immuns circulant au niveau des parois vasculaires, et ce mécanisme a été largement confirmé depuis.

. Récemment, des PAN ont pu être rattachées au même mécanisme bien que l'Ag HBs rentrant dans la composition des complexes immuns n'ait pu être mis en évidence dans le sang circulant :

- en effet, le virus B a été découvert dans le foie de certaines PAN authentiques sans que l'Ag HBs circulant ait été retrouvé,

- et d'autre part, le virus non A non B de l'hépatite vient d'être mis en évidence dans certaines PAN HBs négatives.

. Le but de ce travail est de confronter les données de nos observations aux données de la littérature et de permettre une mise au point des connaissances concernant ces problèmes.

PREMIERE PARTIE

LA PAN

A - HISTORIQUE

Depuis la description initiale de la PAN par Kussmaul et Maier en 1866, sa nosologie s'est progressivement modifiée pour aboutir au concept actuel d'angéite nécrosante systémique (117).

1 - en 1866, Kussmaul et Maier décrivent un syndrome anatomoclinique associant un syndrome fébrile et cachectisant avec signes cutanés, neurologiques et digestifs, et caractérisé à l'anatomopathologie par une atteinte inflammatoire et dégénérative de la média et de l'adventice des artères de moyen calibre.

2 - dès 1923 commence une phase de confusion avec les angéites d'hypersensibilité, qui laisse entrevoir une nouvelle conception des lésions vasculaires nécrosantes. En 1930 Arkin décrit le cycle évolutif des lésions histologiques en 4 phases (7).

3 - en 1942, Klemperer range la PAN dans le cadre des collagénoses ou connectivites, mais surtout Zeek crée le terme d'angéites nécrosantes et tente la classification, confirmée par Churg et Strauss qui différencient angéites granulomateuses, angéites allergiques et PAN (157 - 24).

4 - Depuis 70, la PAN a bénéficié de nouvelles conceptions immunologiques qui font parler maintenant de syndrome plus que de maladie (133 - 54).

B - CLINIQUE

1- CIRCONSTANCES d'APPARITION. -

Fréquence : la PAN reste une affection rare et les statistiques nécropsiques parlent de 0,6 à 0,8 o/oo environ (117).

Elle peut se voir à tous les âges, mais elle atteint surtout l'homme (70 à 80 % des cas), classiquement entre 40 et 60 ans.

Sans que l'on puisse parler de terrain prédisposé, l'existence d'antécédents streptococciques a souvent été noté, de même l'existence d'antécédents allergiques personnels ou familiaux, surtout asthmatiques (133).

2- DEBUT. -

Le mode de début est très variable, parfois simple altération insidieuse de l'état général, ailleurs manifestation viscérale révélatrice, la maladie est caractérisée par un très grand polymorphisme inaugural échappant à toute systématisation. Mais progressivement les manifestations caractéristiques de la maladie vont s'installer, symptômes divers et inconstants (62).

3- MANIFESTATIONS CLINIQUES (133 - 117 - 61 - 62 - 64). -

1) Atteinte de l'état général : elle est pratiquement constante.

- la fièvre peut revêtir tous les types, allant du fébricule bien toléré à la fièvre à 40° d'allure septicémique,

- elle s'associe à une altération importante de l'état général avec asthénie intense et amaigrissement rapide,

- et à des douleurs, souvent intenses et mal systématisées, relevant de plusieurs origines, musculaire, articulaire ou neurologique.

Par leur fréquence, la fièvre, l'altération de l'état général et les douleurs forment une véritable toile de fond quasi obligatoire à la maladie sur laquelle vont venir se greffer les différentes atteintes viscérales.

2) Les signes neurologiques. -

a- atteinte du système nerveux périphérique, fréquente et caractéristique, à type de mononévrite :

. volontiers multiple (multinévrite), touchant surtout les membres inférieurs, en particulier la sciatique poplitée externe et la sciatique poplitée interne, touchant parfois les membres supérieurs, en particulier le nerf médian.

. toujours asymétrique, le début est brutal, survenant dans un territoire douloureux, associant paresthésies pénibles et hypoesthésie distale, aréflexie, amyotrophie.

. l'EMG confirme la nature neurogène de l'amyotrophie.

b- atteinte du système nerveux central, rare, moins évocatrice et classiquement considéré comme étant de sombre pronostic, elle se voit volontiers à la phase terminale de la maladie. Il peut s'agir de syndromes déficitaires : hémiplegie, monoplégie, syndrome cérébelleux, ou de manifestations encéphalitiques avec crises comitiales, syndrome confusionnel, obnubilation, coma ou de manifestations méningées : méningite lymphocitaire ou hémorragie méningée. (61)

3) Les signes musculaires et articulaires. -

Les signes musculaires sont très fréquents :

. à type de myalgies intenses, isolées ou accompagnant une infiltration d'un muscle ou d'un groupe musculaire,

. Ces atteintes musculaires ont une traduction à l'EMG, orientant la biopsie qui doit cependant être faite à distance de l'aiguille de détection,

. Elles peuvent s'accompagner d'une atrophie musculaire massive ou parfois d'oedèmes musculaires segmentaires caractéristiques, fugitifs, fermes, indolores, siégeant à la cuisse ou à l'avant bras.

Les signes articulaires : arthralgies simples très fréquentes, accompagnant souvent les douleurs névritiques et musculaires, rentrant parfois dans le cadre d'une véritable polyarthrite posant le problème des relations entre PAN et certaines formes de polyarthrite rhumatoïde.

4) Les signes rénaux. - (41 - 97)

Biologiquement très fréquents, histologiquement constants, ils conditionnent le pronostic de la maladie.

Evoluant sur un mode chronique, ils peuvent comporter des accidents aigus parfois révélateurs.

Il s'agit :

- de glomérulopathie, avec hématurie microscopique, pouvant rester longtemps latente et évoluer progressivement ou brutalement vers l'insuffisance rénale chronique hypertensive,

- ou d'un syndrome néphrotique avec protéinurie,
- ailleurs de manifestations aiguës
 - . insuffisance rénale aiguë oligoanurique
 - . hématome rénal spontané, souvent bilatéral, ou après ponction biopsie rénale
 - . infarctus rénal.

5) Signes Cardiovasculaires . -

a- l'HTA est retrouvée dans la moitié des cas.

. elle peut être isolée ou être un élément d'une néphropathie hypertensive, de sombre pronostic,

. sa pathogénie fait appel soit à des lésions artériolaires rénales, soit à une sténose de l'artère rénale,

. elle est souvent maligne, s'accompagne alors de manifestations neurosensorielles importantes et présente un retentissement cardiaque.

b- l'atteinte coronarienne, anatomiquement fréquente reste souvent asymptomatique et l'angor est rare.

l'atteinte myocardique est plus fréquente, pouvant engendrer troubles du rythme et troubles de conduction. La tachycardie est fréquemment observée.

la péricardite, cliniquement asymptomatique, paraît anatomiquement assez fréquente, le liquide étant un exsudat sérofibrineux ou hémorragique.

L'insuffisance cardiaque est fréquente en fin d'évolution, conséquence de l'HTA et de l'atteinte coronaromyocardique ; elle est d'évolution rapide et de pronostic sévère car peu sensible au traitement digitalodiurétique.

c- les manifestations vasculaires : les thromboses artérielles sont responsables dans un certain nombre de cas de gangrènes distales traduisant une artérite distale .

6) Signes Cutanéomuqueux . -

Ils sont moins fréquents (25 % cas), parfois très évocateurs, surtout accessibles à la biopsie qui doit être faite rapidement car les signes sont souvent fugaces.

a- les nodules, rares mais caractéristiques, fugaces, douloureux, inflammatoires, de la taille d'un pois à une noisette, siégeant sur le trajet des artères de petit calibre, à la face antérieure des poignets ou à la face interne des chevilles ou des avant-bras.

b- le purpura est fréquent, souvent révélateur, surtout noté au niveau des membres inférieurs, vasculaire pétéchiâle ou ecchymotique, pouvant régresser sans séquelles ou évoluer vers la nécrose cutanée.

c- les autres manifestations

- la nécrose cutanée, siégeant volontiers aux doigts, orteils, pavillon de l'oreille, apparaissant d'emblée ou succédant à une vésicule ou à une lésion purpurique.

- un livedo, touchant essentiellement les membres inférieurs, soit réticularis fait d'une trame réticulaire violacée
soit racémose fait de marbrures rougeâtres des membres

- un rash, scarlatiniforme ou morbiliforme, ou une urticaire fugace et peu spécifique, mais tenace et récidivante.

- des localisations muqueuses sont enfin possibles, buccopharyngées, nasales ou rectales, de type nécrotique ou parfois aphte.

7) Signes Digestifs (18 à 62 % des cas) peuvent prendre plusieurs aspects : (107)

a- tableau chirurgical aigu

- pouvant révéler une appendicite, une cholécystite, une perforation intestinale pouvant toucher le grêle, le colon ou l'estomac, unique ou multiple, de mauvais pronostic, un infarctus mésentérique, une hémorragie intrapéritonéale. Le diagnostic de PAN est alors une surprise de l'examen histologique et l'on peut voir parfois un chapelet de nodules artériels dont la biopsie fera le diagnostic.

- ailleurs la laparotomie sera blanche et les données microscopiques et macroscopiques négatives, le diagnostic ne sera établi qu'ultérieurement.

b- ailleurs crises douloureuses abdominales subaiguës, traduisant une cholécystite, un ulcère gastro-duodénal, une pancréatite.

c- les atteintes hépatiques sont variables

- anévrismes intra-parenchymateux, susceptibles de se rompre, ou thromboses des vaisseaux hépatiques responsables d'infarctus plus ou moins étendus,

- toute la gamme des hépatites, aiguës, anictériques, chroniques, persistante ou agressive, fonction de la présence de l'antigène HBs. En son absence, l'atteinte hépatique n'est pratiquement jamais retrouvée.

8) Les Signes Pleuro-Pulmonaires (40 % des cas), parfois totalement absents, ailleurs au premier plan.

a- l'asthme a souvent précédé les premières manifestations cliniques de la PAN, mais peut aussi la révéler. Il est volontiers rebelle

au traitement et corticodépendant . Sont également fréquents des équivalents asthmatiques, toux coqueluchoïde, trachéite, bronchite, rhinite spasmodique.

b- les pneumopathies sont transitoires, non systématisées, récidivantes, parfois à type d'infiltrat de type Loeffler, ailleurs pseudo-tuberculeux de type réticulonodulaire ou miliaire, ailleurs pseudo-tumorale.

c- les manifestations pleurales

La pleurésie (7 % des cas) est isolée ou accompagne une pneumopathie; elle peut être riche en éosinophiles, elle suit les fluctuations évolutives des pneumopathies, elle est volontiers minime, fugace, récidivante et sensible aux corticoïdes.

9) Les autres Manifestations. -

a- l'orchite ou l'orchiépididymite est classique mais rare, permettant la biopsie testiculaire.

b- l'atteinte oculaire

- à type de rétinopathie hypertensive le plus souvent
- ou plus spécifiquement atteinte par la maladie du système vasculaire de l'oeil, responsable de décollement de la rétine, souvent bilatéral, nodules dysoriques, atteinte du tractus uvéal (lésions choroïdiennes, uvéite et iridocyclite), sclérite (par panartérite des artères ciliaires).

c- des manifestations osseuses, à type de périostite ou de réaction périostée ont été signalées, mais n'ont pu être rapportées de façon formelle à la PAN.

Au total, si les circonstances de départ sont variables, le problème posé va être de rattacher à la PAN un tableau clinique associant sur un fond d'altération de l'état général, de température et de douleurs, des manifestations viscérales variées, à prédominance neurologique et rénales.

Le Bilan paraclinique, dominé par l'anatomopathologie, car aucun examen biologique n'est spécifique de la maladie, va permettre de rattacher ces manifestations à la PAN.

C - PARACLINIQUE

1- BIOLOGIE. - (61 - 62 - 117 - 133)

a- Standard montre :

- une vs élevée le plus souvent, à 60-70 mm, rarement normale, faisant suspecter une cryoglobulinémie,
- une anémie normochrome modérée,
- une leucocytose comprise entre 10 et 20.000 dans la moitié des cas, rarement supérieure à 20.000, à polynucléaires neutrophiles,
- une éosinophilie est évocatrice, mais inconstante (30 %) avec alors 1 fois sur 3 des chiffres supérieurs à 24 %,
- une hyper $\alpha 2$ globulinémie, une élévation du fibrinogène.

b- Rénale montrant :

- une hématurie microscopique quasi constante,
- une protéinurie dans 65 % des cas.

c- Le Bilan immunologique peut montrer :

- une hyper γ globulinémie dans 50 % des cas,
- une cryoglobulinémie, assez fréquente, associant le plus souvent Ig G et Ig M,
- le complément sérique est parfois effondré, mais il peut être normal,
- la recherche des cellules LE, des anticorps anti-nucléaires, la réaction de Latex et de Wooley Rose sont en général négatives,
- la fibrinémie et le taux des PDF sont en général élevés, traduisant une coagulation intravasculaire disséminée pouvant justifier une héparinothérapie,
- la recherche sanguine et hépatique des marqueurs du virus B doit être systématique dans toute suspicion de PAN,
- de même que la recherche de complexes immuns circulant par précipitation des complexes immuns par le polyéthylène glycol ou la fixation au C1 Q marqué, suivie de précipitation par le polyéthylène glycol.(93)

2- ARTERIOGRAPHIE. -

Elle peut montrer des microanévrismes multiples, sacciformes, parfois fusiformes, intraparenchymateux, respectant les gros troncs, ou des irrégularités de calibre des artères, des dilatations segmentaires, des oblitérations artérielles, des hématomes rénaux et périrénaux, des infarctus corticaux. (20 - 48 - 49)

Ces anomalies peuvent toucher n'importe quelle artère, mais plus spécialement les artères rénales où elles sont très évocatrices du diagnostic, en particulier lors de l'angiographie rénale pratiquée pour le bilan d'une hypertension.

L'association de microanévrismes multiples, d'anomalies artériolaires et d'infarctus corticaux, est très évocatrice d'une PAN et même d'une forme active de la maladie, ces signes pouvant rétrocéder sous corticothérapie. (127)

3- ANATOMOPATHOLOGIE. - (117 - 133)

Est l'élément caractéristique de la maladie qui permet d'affirmer le diagnostic.

La biopsie, qu'elle soit cutanée, neuromusculaire (orientée par les données de l'électromyogramme, mais à distance de celui-ci), rénale, hépatique, testiculaire, doit être effectuée de préférence au niveau d'un organe cliniquement impliqué. Parfois même, les biopsies apportent le diagnostic même en dehors de zones cliniquement touchées, mais dans tous les cas leur lecture doit être particulièrement soignée en raison du caractère segmentaire des lésions.

La biopsie n'est cependant qu'inconstamment positive malgré ces précautions, et cela ne doit cependant pas faire écarter le diagnostic si la clinique est suffisamment caractéristique. Toute PAN doit subir une biopsie, en sachant qu'une biopsie négative est sans valeur, même si elle se répète.

Les lésions ont des caractères topographiques d'une part, morphologiques et évolutifs d'autre part, bien précis, que nous allons décrire.

a- Caractéristiques Topographiques. -

La lésion vasculaire élémentaire :

- touche les artères distales de type musculaire (dont la média comprend des fibres musculaires),

- prédomine au niveau des bifurcations artérielles,

- nodulaire ou segmentaire, elle se répartit en chapelet le long du trajet artériel, intéressant les 3 tuniques de l'artère musculaire (d'où les termes de panartérite ou de polyartérite),

- enfin, elle est disséminée dans tout l'organisme et peut toucher tous les organes.

b- Caractéristiques Morphologiques et Evolutives. -

On décrit suivant les auteurs, deux, trois ou quatre stades évolutifs correspondant de toutes façons à la constitution d'une nécrose de la paroi artérielle suivie d'une réparation. On peut ainsi décrire :

1) Un stade aigu inflammatoire

Le début est marqué par un oedème de la média puis à ce niveau par une nécrose fibrinoïde avec destruction des cellules musculaires et envahissement par des éléments inflammatoires, fait de polynucléaires neutrophiles plus ou moins picnotiques et d'éosinophiles puis de lymphocytes et de plasmocytes formant le granulome inflammatoire qui peut à la périphérie déborder dans le tissu conjonctif périvasculaire et dans l'intime aboutir à une érosion de l'endothélium et obstruer la lumière, la limitante élastique interne étant refoulée, puis disloquée. Les remaniements vasculaires sont source de thrombose, d'anévrisme et de rupture vasculaire.

2) Un stade de réparation ou nécrose et inflammation font place à une prolifération fibroblastique maximale dans la région sous-intimale, pouvant elle-même entraîner le rétrécissement ou l'occlusion totale du vaisseau.

3) Un stade cicatriciel fibreux, irréversible, envahissant et remplaçant les structures habituelles du vaisseau ; les 3 tuniques sont confondues dans un bloc fibreux, constituant des nodules macroscopiquement visibles.

Au total, cette périartérite noueuse est donc en fait une Panartérite puisque les 3 tuniques sont détruites, et il faut noter par ailleurs que des éléments d'âge différent peuvent coexister, non seulement sur diverses artères, mais parfois sur la même coupe transversale d'un vaisseau, traduisant bien l'évolution par poussées.

c- Lésions viscérales. -

Secondaires aux atteintes vasculaires, elles ne sont pas spécifiques de la maladie :

1) au niveau rénal : seule l'atteinte des artères interlobaires et arquées est caractéristique de la PAN, justifiant les images angiographiques. Ailleurs, on retrouve une glomérulopathie proliférative extra-capillaire banale. (117)

2) au niveau hépatique : Il peut exister, outre les lésions vasculaires des infiltrats inflammatoires nets au niveau des espaces portes, réalisant une hépatite inflammatoire non spécifique.

D - EVOLUTION

Elle est imprévisible, et spontanément la mort apparaît comme l'évolution naturelle dans 80 % des cas. (50 - 117 - 132)

Si le traitement actuel a considérablement amélioré le pronostic, la PAN reste cependant une maladie grave, pouvant mettre en jeu à plus ou moins long terme, le pronostic vital. L'existence d'une atteinte rénale, cérébrale ou cardiaque (HTA) sont des éléments de mauvais pronostic.

La mort est la conséquence d'une insuffisance cardio-rénale, d'une cachexie progressive ou d'un accident neurologique, parfois d'une complication digestive ou vasculaire.

Il est des formes subaiguës évoluant d'un seul tenant en quelques semaines ou quelques mois où les différentes atteintes se succèdent et s'intriquent.

A l'opposé, il est des formes chroniques, marquées par l'apparition intermittente de poussées évolutives douloureuses et nodulaires de durée très variable. Entre les poussées, la maladie paraît stabilisée, la durée des rémissions pouvant atteindre plusieurs années.

Enfin, il est des formes où l'on peut parler de guérison, encore que celle-ci ne puisse être reconnue qu'après une longue surveillance.

E - FORMES CLINIQUES

1- LES FORMES SELON LE TERRAIN. -

L'enfant : (62)

Si la PAN touche essentiellement l'homme entre 40 et 60 ans, on sait que les enfants peuvent être touchés par la maladie.

Au pronostic propre de la maladie s'ajoute souvent celui du traitement et de son retentissement sur la croissance.

Ces PAN de l'enfant sont à rapprocher de la maladie de Kawasaki, décrite essentiellement au Japon, proche de la PAN par ses caractères cliniques, mais différente par son évolution puisque la mortalité est de 1 à 2 %.

A part :

. la forme du nourrisson , de pronostic sévère, avec état fébrile, rashes, insuffisance cardiaque et coronaire,

. la forme de la femme enceinte, mettant en jeu le pronostic maternel et foetal (risque de toxémie gravidique),

. la forme du drogué avec des images angiographiques spectaculaires

2- LES FORMES ASSOCIEES. -

- à un cancer ou à une hémopathie maligne sont rares, contrairement à d'autres collagénoses comme la sclérodermie et la dermatomyosite.

- le lien existant entre cancers et PAN reste inconnu et l'on discute un phénomène immunitaire, voire la responsabilité du traitement immunosuppresseur.

3- LES FORMES CUTANEEES. -

A côté de la forme polyviscérale qui peut comporter des signes cutanés, ont été décrites des formes strictement cutanées de la PAN dont l'évolution est généralement favorable. L'histologie, caractéristique, montre une angéite cutanée leucocytoclasique. Elles doivent toutefois être surveillées, car elles peuvent évoluer dans certains cas vers une forme polyviscérale.

F - LIMITES NOSOLOGIQUES de la PAN

La classification des angéites nécrosantes est complexe, imprécise et variable selon les auteurs. Zeek a établi en 52 une classification encore largement utilisée, et en 64, Alarcon a situé la PAN par rapport aux autres angéites. (157 - 1)

En tout état de cause, il semble que le terme d'angéite nécrosante doit être réservé aux affections vasculaires s'accompagnant de nécrose pariétale, ce qui élimine les artérites à cellules géantes.

1 - LES AUTRES ANGEITES NECROSANTES.-

S'opposent histologiquement et surtout cliniquement à la PAN.
(21 - 41 - 56)

a- L'angéite d'hypersensibilité de Zeek appelée aussi angéite vasculaire allergique systémique de Mac Coombs. - (157)

- découverte par Zeek en 52, ses circonstances étiologiques sont évocatrices : sérothérapie ou prise médicamenteuse, en particulier de sulfamides.

- de début brutal dans les 8 à 10 jours suivants, son expression clinique est polymorphe, dominée par les signes cutanés (rashes, purpura, érythèmes), les atteintes pulmonaires (infiltrats), cardio-pulmonaires, ostéoarticulaires et rénales. L'évolution progressive et continue se fait souvent vers la mort en moins d'un mois.

- l'aspect histologique est semblable à la PAN, à quelques différences près : localisation aux artérioles et veinules, en particulier pulmonaires, absence de granulome, caractère synchrone des lésions qui sont toutes de même âge.

b- L'angéite granulomateuse allergique de Churg et Strauss. - (24)

- caractérisée cliniquement par l'existence d'un asthme sévère avec hyperéosinophilie, d'une altération de l'état général avec fièvre et d'autres localisations viscérales : cardiaques (insuffisance cardiaque par myocardite, péricardite), neuropathie périphérique, signes cutanés et douleurs abdominales. Le pronostic est très mauvais et l'évolution semble d'autant plus sévère que l'intervalle entre le début de l'asthme et l'apparition des manifestations systémiques est plus court.

- histologiquement les signes sont différents de ceux de la PAN : présence d'un granulome inflammatoire extravasculaire, riche en cellules géantes et en éosinophiles, les artères atteintes sont des artères de petit et moyen calibre, mais à la différence de la PAN il existe une atteinte des artères pulmonaires, et parfois une atteinte veineuse.

c- Le Syndrome de Wegener. - (41)

- La granulomatose de Wegener, individualisée en 1931, débute au niveau des voies aériennes supérieures par des ulcérations nasopharyngées et sinusiennes souvent surinfectées. L'atteinte pulmonaire survient secondairement, dyspnée, toux et hémoptysies font découvrir infiltrats pulmonaires bilatéraux et transitoires associés à des nodules de calibre divers souvent excavés. L'atteinte rénale enfin, fréquente mais non constante est un élément de pronostic défavorable.

A cette triple localisation caractéristique s'associent de façon variable des atteintes cardiaques, digestives, articulaires, oculaires ou neurologiques.

Aucun examen biologique n'est spécifique, et l'évolution, autrefois très grave, a été transformée par l'utilisation des corticoïdes associés aux immunosuppresseurs.

- Histologiquement, 3 caractéristiques peuvent être retenues :

- . atteinte granulomateuse et nécrosante du haut appareil respiratoire et des poumons constituée d'un granulome polymorphe,
- . atteinte conjointe des artères et des veines,
- . enfin lésions de glomérulite segmentaire et focale avec nécrose capillaire, prolifération et exsudation.

2- LES ARTERITES à CELLULES GEANTES. -

Sont facilement distinguées des autres angéites granulomateuses.

a- L'Artérite temporale de Horton. -

- elle se distingue facilement de la PAN : cliniquement elle touche les branches collatérales de la carotide externe, essentiellement les artères temporales, occipitales et l'artère centrale de la rétine. En fait ce n'est que dans certaines formes diffuses touchant les gros et les moyens vaisseaux qu'elle peut prêter à discussion ainsi que dans les formes s'accompagnant de nécroses cutanées, conséquence de l'oblitération artérielle.

- histologiquement, on retrouve une panartérite gigantocellulaire caractéristique sans nécrose vasculaire qui permet d'exclure du cadre des angéites nécrosantes la maladie de Horton comme la maladie de Takayasu.

- on en rapprochera la pseudopolyarthrite rhizomélique.

b- La maladie de Takayasu. -

- touchant surtout la femme en période d'activité génitale ; elle entraîne une gêne fonctionnelle avec absence de pouls aux membres supérieurs, des altérations oculaires, parfois des troubles trophiques.

- histologiquement, il existe une oblitération de l'aorte thoracique et des segments proximaux de s gros vaisseaux par une panartérite scléro-inflammatoire et gigantocellulaire.

3- LES ATTEINTES VASCULAIRES des AUTRES COLLAGENOSSES. - (62 - 117)

La sclérodermie, les dermatomyosites, et le lupus peuvent présenter des lésions vasculaires que l'on distingue souvent facilement de la PAN grâce :

- aux atteintes associées des faisceaux de fibres musculaires dans la dermatomyosite avec infiltration lymphoplasmocytaire périvasculaire

- aux lésions microangiopathiques de la sclérodermie associées aux lésions cutanées typiques.

- dans le lupus, à la rareté des atteintes vasculaires caractérisées par des dépôts fibrinoïdes intrapariétaux, une prolifération fibroblastique vasculaire et une réaction inflammatoire lymphoplasmocytaire périvasculaire.

4- LES LESIONS VASCULAIRES de la POLYARTHRITE RHUMATOÏDE. -

Elles sont parfois asymptomatiques et se limitent à un épaississement de la paroi artérielle avec infiltration mucopolysaccharidique. En fait, c'est au cours des formes malignes de la polyarthrite rhumatoïde que les atteintes vasculaires peuvent prêter à confusion avec la PAN. On observe alors des artérites aiguës nécrosantes avec réaction granulomateuse qui seraient dues à des dépôts d'immuns complexes.

Le rôle favorisant de la corticothérapie et des facteurs rhumatoïdes semble important dans la genèse de ces vascularites.

Au total, la classification proposée par Zeek en 52 tentait, en fonction de critères cliniques et histologiques, de séparer la PAN des autres angéites. S'il faut certes d'emblée séparer les artérites à cellules géantes, il est tentant de regrouper les autres angéites dans le cadre plus vaste des angéites nécrosantes systémiques, la nécrose fibrinoïde y étant l'élément constant.

Cette unification semble nécessaire car le polymorphisme clinique et histologique tient surtout à des différences dans le type et la taille des vaisseaux lésés. Actuellement on tend plutôt à séparer les angéites en fonction de leur mécanisme pathogénique : angéites avec taux d'IgE sérique élevé, réponse spécifique à une agression antigénique (correspondant aux angéites avec atteinte pulmonaire prédominante du type de celle de Churg et Strauss ou de Wegener), et angéites à complexes immuns comme la PAN.

G - ETIOLOGIE et PATHOGENIE de la PAN

Plusieurs hypothèses ont été successivement avancées pour tenter d'expliquer la pathogénie de la PAN. Les théories infectieuses, hypertensives (de Zeek) et hormonales sont actuellement abandonnées et on tend de plus en plus à considérer la PAN comme une maladie à médiation immunologique.

1 - LA PAN PARAÎT LA CONSÉQUENCE D'UNE RÉACTION IMMUNOLOGIQUE

comme le montrent différents phénomènes :

a - L'existence d'une prédisposition génétique. -

- chez l'animal en effet, d'une part la PAN des visons aléoutiens, maladie virale chronique favorisée par une tare héréditaire, reproduit la maladie humaine et s'accompagne d'un déficit immunologique héréditaire, d'autre part les souriceaux consanguins de souche albinos ou PN présentent un pourcentage plus élevé de PAN.

- Chez l'homme par ailleurs, on retrouve volontiers dans les familles des sujets atteints par une PAN, un asthme, une maladie rhumatoïde, une autre connectivite.

b - L'existence de troubles de fonctionnement du système immunitaire. -

- La PAN est volontiers associée à des maladies présentant un déficit cellulaire : LLC, Hodgkin, lèpre lépromateuse, mongolisme, insuffisance rénale chronique (tous cas où le portage chronique de l'Ag HBs est d'ailleurs plus fréquent), ce déficit engendrant la production d'anticorps de faible avidité.

- de nombreux cas de PAN ont été rapportés chez des toxicomanes. (25)

c - La mise en évidence de complexes immuns circulants et sur les parois artérielles conduit à considérer actuellement la PAN comme une maladie à médiation immunologique. (103 - 139 - 151 - 141 - 132 - 111)

- on a en effet constaté l'analogie entre les lésions vasculaires de la maladie aiguë du sérum, celles du phénomène d'Arthus expérimental et celles de la PAN. (81 - 133)

Il en est de même des lésions d'angéite de la maladie du vison aléoutien et de l'artérite virale des équidés où le virus est à l'origine d'une production d'immuns complexes pathogènes. (133)

- par ailleurs des dépôts d'immunoglobulines et de complément ont été constatés dans les parois vasculaires des malades atteints de PAN, et des immuns complexes circulants ont été détectés dans le sérum des malades atteints de PAN. (89 - 103 - 141)

- une agression antigénique aboutit à la création de CIC en excès d'antigènes qui se déposent dans la paroi des vaisseaux, mais aussi dans divers organes.

Ces CIC sont responsables des lésions observées. L'excès d'antigène peut être dû à un excès d'apport ou à une carence d'anticorps qui ne neutralisent pas tous les agents présents dans le sang, ne pouvant ainsi les éliminer vers le système réticulo-endothélial. (132 - 151)

- la fixation des CIC sur la paroi artérielle entraîne l'activation du complément, la libération de substances inflammatoires, entraînant elle-même une augmentation de la perméabilité capillaire et un afflux de polynucléaires neutrophiles par chimiotactisme et exsudation qui associée à la prolifération de l'endothélium entraîne une nécrose tissulaire. (132 - 141 - 77)

2- QUELS SONT LES ANTIGENES RENTRANT DANS LA COMPOSITION DES CIC RESPONSABLES DE LA PAN.-

a - L'Antigène HBs a été retrouvé environ dans 30 % des cas de PAN sous forme d'Ag circulant. Il a par ailleurs été mis en évidence des complexes immuns circulants d'une part et d'autre part fixés au niveau des lésions vasculaires. (89 - 151)

La PAN apparaît ainsi comme l'équivalent d'une maladie sérique chronique se développant en réponse à des complexes Ag AC HBs circulant en excès d'antigène. (59 - 161)

Connue depuis 1970, la responsabilité de l'Ag HBs dans la genèse des PAN a ensuite été confirmée régulièrement par différentes équipes. (133 - 55)

Le pourcentage de PAN à l'HBs varie selon les séries de 30 à 50 % des cas, avec dans ces cas un Ag HBe positif dans plus de 70 % des PAN HBs ⊕.

Du point de vue clinique, les différentes études confirment la grande similitude entre les tableaux des PAN HBs ⊕ et HBs ⊖ avec cependant quelques nuances : (113 - 112 - 58)

- les manifestations hépatiques sont fréquentes, à type d'hépatite aiguë ou chronique, en cas d'HBs ⊕, alors qu'elles sont absentes en cas d'HBs ⊖.

- de même les manifestations articulaires paraissent deux fois plus fréquentes en cas d'HBs ⊕, de même que l'HTA.

- enfin les manifestations respiratoires sont beaucoup plus fréquentes en cas d'HBs ⊖.

Du point de vue biologique, le tableau est identique dans les PAN HBs $\oplus$ et $\ominus$.

Du point de vue évolutif, l'évolution paraît beaucoup plus sévère en cas d'HBs $\oplus$ avec une survie de 37,5 % en cas d'HBs $\ominus$, de 2 % en cas d'HBs $\oplus$. (58)

Mais par le biais d'un mécanisme équivalent, d'autres étiologies sont soupçonnées.

b- Certaines drogues toxiques employées par des toxicomanes ont été suspectées à l'origine de certaines PAN, en particulier la métamphétamine.

c- Certains agents infectieux, en particulier le streptocoque, ont été soupçonnés, et la recherche des stigmates d'une affection streptococcique fait partie du bilan de toute PAN. (133)

H - TRAITEMENT

1- NON SPECIFIQUE. -

a- La Corticothérapie. - (62 - 117 - 57)

- utilisée depuis 1950, elle reste la base de tout traitement et elle a amélioré considérablement le pronostic de la maladie .(158)

Elle agit essentiellement en supprimant les manifestations viscérales de la maladie et en évitant les rechutes.

- En raison de son mode d'action, elle sera d'autant plus efficace qu'elle aura été administrée précocement, notamment avant l'apparition des lésions rénales, tournant évolutif de la maladie.

L'HTA ne contre-indique pas le traitement mais peut imposer un traitement hypotenseur associé.

- La dose utilisée est de 1 à 2 mg/kg, en surveillant les paramètres cliniques et biologiques, et s'il n'y a pas de critère formel d'arrêt du traitement il doit être poursuivi au moins un an après disparition de toutes manifestations.

- Les complications neurologiques semblent les moins sensibles au traitement.

b- Les Immunosuppresseurs. - (61)

- donnés soit sous forme de Chlorambucil à la dose de 12 mg/j ou d'Azathioprine à la dose de 100 à 300 mg/j ou plutôt de Cyclophosphamide à la dose de 2 mg/kg/j qui serait le plus actif (43)

- Ils sont de plus en plus souvent associés à la corticothérapie, particulièrement dans les formes sévères où utilisée seule elle ne semble pas empêcher l'issue défavorable et ils permettent parfois d'en diminuer la posologie.

- Ils agissent en diminuant la production des complexes immuns.

- Poursuivis en général environ 1 an, avec surveillance de la formule sanguine, de la diurèse, dépistage des complications, en particulier brûlures mictionnelles et alopecie.

c- L'Héparinothérapie. - (62)

est donnée par certains auteurs systématiquement pendant les six premières semaines à la dose de 0,2cc toutes les 12 heures pour son action préventive sur les thromboses vasculaires. Ultérieurement elle est remplacée par l'association d'Aspirine et de dipyridamole 75.

d- La plasmaphérèse. - (108)

consiste à épurer le sang du patient des CIC. Une plasmaphérèse intensive, portant sur 70 % du volume plasmatique chaque jour pendant une ou deux semaines, éventuellement répétée, est susceptible d'occasionner des résultats spectaculaires.

Ceux-ci peuvent être liés à la soustraction des CIC, mais peut être aussi à la soustraction considérable du complément, de la fibrine et des immunoglobulines, inhibant ainsi les systèmes affecteurs de la réaction inflammatoire (109)

2 - LE TRAITEMENT SPECIFIQUE. -

des PAN induites par un virus de l'hépatite permettrait en fait d'avoir une action directe sur la cause de la maladie, véritable solution scientifique et raisonnable, et il s'associerait au traitement non spécifique qui ne s'attaque qu'aux conséquences de l'affection.

2ème PARTIE

VIROLOGIE ET IMMUNOPATHOLOGIE

DES INFECTIONS PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE B.

A - HISTORIQUE

- . En 1964, BLUMBERG découvre dans le sérum d'un aborigène australien un nouvel antigène qu'il appelle Antigène Australia et dont il ne suspectera qu'en 67 la relation possible avec l'hépatite virale.

- . En 1968, PRINCE démontre l'association spécifique de cet antigène avec le virus B de l'hépatite.

- . En 1974, le virus B est identifié de façon précise. Il n'appartient à aucune classe de virus connu et semble responsable d'au moins 18 syndromes hépatiques ou extrahépatiques différents, sous l'influence de facteurs viraux, génétiques et surtout immunologiques.

B - LE VIRUS DE L'HEPATITE B

200 millions d'individus constituent le réservoir, exclusivement humain, du VHB. (136)

La prévalence du portage chronique du VHB est rare en Europe de l'Ouest, Australie, Amérique du Nord (1 - 5 ‰), modérée en Europe du Sud et de l'Est, au Japon et en Amérique du Sud (1 - 2 %) ; elle atteint 2 à 5 % en Afrique du Nord, Moyen et Extrême-Orient pour devenir maximum (5 à 15 %) en Afrique Intertropicale et Asie du Sud-Est.

A l'intérieur de ces variations géographiques, la fréquence du parasitisme viral prédomine dans le sexe masculin et chez les sujets appartenant aux couches de population les plus défavorisées. Parmi les modes de contamination, la transmission verticale (mère - enfant) ou vénérienne revêtent une importance particulière à côté des exemples plus classiques de contamination parentérale (actuellement surtout personnel médical et toxicomanes). Certaines variations de prévalence ne peuvent cependant être expliquées par des facteurs d'environnement et suggèrent l'intervention de facteurs génétiques.

1 - Mise en évidence

Lorsqu'on examine au microscope électronique le sérum d'un malade à la phase aigüe d'une hépatite virale B, on peut observer 3 types de particules en proportion très variable : (140 - 129)

1. des petites particules sphériques de 220 Angström, dont le nombre peut atteindre le milliard par ml.
2. des filaments de même diamètre et de longueur variable.
3. des particules sphériques bien plus grosses, de 420 Angström de diamètre, beaucoup plus rares, prenant un aspect en cocarde en raison de l'existence d'une membrane entourant une partie centrale plus dense. (31)

Cette dernière particule dite particule de DANE, représente le virus complet de l'hépatite B, composé d'une enveloppe lipoprotéique et d'une nucléocapside centrale renfermant un ADN bicaténaire et son enzyme de réplication, l'ADN polymérase.

Nous allons analyser les différents constituants du virus.

a) L'enveloppe virale -

Elle porte la spécificité antigénique HBs, antigène de surface de l'hépatite B ou Antigène Australia. (16)

Elle est de nature protéinique et contient également des fractions lipidiques et hydrocarbonées. (87)

On retrouve cette enveloppe à l'état libre dans les sérums antigènes HBs positifs. Cet excès d'enveloppe est alors constitué par les petites sphères. Celles-ci peuvent se grouper en chapelets représentant les filaments observés dans le sérum.

L'antigène HBs est hétérogène : on distingue une spécificité commune " a " associée à d'autres motifs antigéniques dont la caractéristique est d'être mutuellement exclusifs. Ces déterminants antigéniques permettent d'individualiser des sous-types du VHB ou sérotypes. Aucune forme clinique de l'infection virale B n'est associée aux divers sous-types qui peuvent être considérés comme des marqueurs sérologiques dénués de toute propriété biologique particulière mais de grand intérêt épidémiologique. Il existe en effet 2 sous-types majeurs ad et ay, et l'on a constaté qu'en France, 73,3 % des hépatites aiguës sont a_2^1d et 79,4 % des porteurs chroniques des unités d'hémodialyse sont a_2^3y . (52 - 140)

b) La nucléocapside -

Elle porte la spécificité antigénique HBc mise en évidence par Almeida. (3 - 52)

La capside mesure 270 Å de diamètre, elle est de symétrie cubique et le nombre exact de capsomères qui la compose est compris entre 32 et 92 éléments.

Elle renferme l'Ag, l'ADN et l'ADN polymérase (87).

c) L'ADN et l'ADN polymérase -

. L'acide nucléique est donc un ADN bicaténaire circulaire, composé environ de 3.600 nucléotides.

. L'information génétique portée par cet ADN du plus petit poids moléculaire connu doit être limitée et ne permet probablement de coder que 3 protéines : l'Ag HBs protéine d'enveloppe, l'Ag HBc protéine de capside et l'ADN polymérase.

. Cet ADN possède une partie monocaténaire de 600 à 2.100 nucléotides, qui pourrait être le site d'initiation de la réplication, effectuée grâce à l'ADN polymérase ADN dépendante.

.../...

d) Le système " e " et " anti e " -

Un troisième système antigène - anticorps, spécifiquement lié au virus B, l'antigène et l'anticorps " e " a été décrit par MAGNIUS dans le sérum des sujets porteurs d'antigène HBs. Sa nature est encore imprécise mais il est spécifiquement associé à la réplication des virions HB complets. (124 - 83 - 84)

L'Ag HBe représente un ensemble complexe de molécules précipitantes où l'on peut distinguer 3 spécificités différentes : HBe 1, HBe 2 et HBe 3, HBe 1 se retrouvant préférentiellement chez les porteurs asymptomatiques d'HBs, HBe 3 paraissant le meilleur marqueur au contraire de la réplication de VHB complet. (145) (144 - 37).

Au total donc, le virus B apparaît comme un virus à ADN de symétrie cubique et enveloppé, constitué d'une enveloppe portant la spécificité antigénique HBs, d'une nucléocapside portant la spécificité antigénique HBc et porteur d'un troisième système antigénique HBe.

2 - Les antigènes constitutifs du VHB dans l'organisme

a) Dans le sérum des sujets infectés par le VHB, on va trouver : (128)

- l'antigène HBs sous deux formes distinctes :
 - . d'une part sous forme de particules de DANE, virions complets présents dans la majorité des sérums HBs positifs provenant de malades atteints d'hépatite sérique, rarement présents chez les porteurs sains. (31)
 - . d'autre part sous forme des sphères et des filaments traduisant la production en excès des lipoprotéines d'enveloppes. L'Ag HBs apparaît 1 à 11 semaines après l'inoculation , au cours de l'hépatite aigüe, et persiste environ 2 mois. La cytolysé survient 3 à 6 semaines après la détection de l'HBs, et la persistance de l'AgHBs au-delà de 4 mois fait redouter un passage à la chronicité (131).

Par ailleurs, l'Ac anti HBs devient détectable chez près de 80 % des sujets ayant présenté une hépatite B, 1 à 3 mois après la disparition de l'antigène HBs et son titre tend à décroître dans le temps.

- l'antigène HBc n'est jamais présent dans le sérum. L'anticorps anti HBc apparaît toujours en cas d'infection par le virus B, et ceci de façon très précoce, bien avant l'anticorps anti HBs, dès l'élévation des transaminases.

En cas de guérison, le titre des anticorps anti HBc décroît pendant la convalescence. La persistance de ces anticorps à un taux élevé doit également faire redouter le développement d'une virémie chronique. (67)

.../...

- l'Ag HBe et l'AC anti HBe, s'ils n'ont pas d'intérêt diagnostique, ont un intérêt pronostic essentiel. Ainsi l'Ag HBe est surtout détecté chez les porteurs chroniques d' HBs PAN, hémodialysés, hépatite chronique, mais il est exceptionnel chez les porteurs d'Ag HBs asymptomatiques. A l'inverse, l'Ac anti e, rare chez les porteurs chroniques est retrouvé chez 60 % des porteurs asymptomatiques. (129 - 138 - 152).

En cas d'hépatite aigüe, la détection de l'HBe est presque constante avec des méthodes sensibles, se faisant surtout au début de la virémie.

La persistance de l'antigène à la 8ème semaine a un énorme intérêt pronostique car elle indique un risque très accru de passage vers une infection chronique.

L'apparition des anticorps anti e se fait vers la convalescence et coïncide avec la décroissance de l'Ag HBs. Elle indique la guérison de la maladie.

Ainsi, contrairement aux systèmes HBs et HBc, qui ne sont que des reflets de l'infection HB, l'Ag et l'AC e permettent de préciser le risque de chronicité de l'hépatite aigüe. La détection d'antigène HBe est également associée à la présence de titres plus élevés d'antigène HBs sérique, de particule de DANE dans le sérum et à une contagiosité accrue. A l'inverse, la présence de l'anticorps anti e s'accompagne de titre plus bas d'antigènes HBs, de l'absence de VHB circulant et d'une faible infectiosité (110 - 128 - 147)

Au total, les marqueurs du virus B, retrouvés dans le sérum, traduisent non seulement la présence du virus B mais aussi sa virulence. Ainsi, la détection de l'antigène e, la persistance prolongée de l'Ag HBs à un titre élevé, l'accroissement du taux des anticorps anti HBc permettent de suspecter une évolution vers l'hépatite chronique, alors qu'à l'inverse la disparition de l'Ag HBs, la décroissance de l'anticorps anti HBc, l'apparition de l'anticorps anti HBs ou anti HBe annoncent la guérison. (146)

b) Dans le foie des sujets infectés par le virus B, on va retrouver les différents marqueurs du virus.

- l'antigène HBs peut facilement être mis en évidence dans le cytoplasme des hépatocytes, soit au niveau du virus complet contenant l'ADN (particule de DANE), soit au niveau des bâtonnets et sphères synthétisés en excès et composés exclusivement d'HBs, que l'on retrouve dans le sérum. (78 - 105 - 125 - 131 - 71)

- l'antigène HBc est détectable dans le foie par immunofluorescence directe. Il se synthétise dans le cytoplasme de l'hépatocyte et il rejoint le noyau où s'accumulent les nucléocapsides. (78 - 131 - 125)

- l'antigène HBe est encore mal localisé au niveau des hépatocytes mais paraît avoir une double localisation, nucléaire et cytoplasmique. (149 - 146 - 144 - 138 - 119 - 8)

3 - Méthodes de détection des marqueurs de virus (131 - 140)

=====

- . l'Ag et l'Ac HBs peuvent être mis en évidence par différentes techniques :
 - . l'immunodiffusion, spécifique mais peu sensible, l'électroimmunodiffusion, dix fois plus sensible, mais surtout les tests de troisième génération : dosage radioimmunologique et hémagglutination, de 500 à 1.000 fois plus sensibles, mais exigeant que l'on confirme leur spécificité par des tests de confirmation.
- . l'Ac anti HBc est mis en évidence par les mêmes techniques : électroimmunodiffusion, réaction de fixation du complément automatisée, dosage radioimmunologique, là-aussi le plus sensible.
- . l'Ag et l'Ac anti e sont mis en évidence par immunodiffusion, contreélectrophorèse, et plus récemment par des méthodes de 3ème génération : hémagglutination passive inverse, dosages radioimmunologiques ou immunoenzymatiques, 500 à 10.000 fois plus sensibles que l'immunodiffusion. (152)

4 - Signification en fonction du tableau clinique

=====

a) Dans l'hépatite aigüe -

- . deux à trois mois après la période présumée de contamination, l'antigène HBs devient détectable dans le sérum du malade, et ceci avant la phase ictérique, et le pic des transaminases. Il persiste entre une semaine à 2 mois en moyenne. (87-99)
- . l'anticorps anti HBc, toujours présent en cas d'infection par le virus B, apparaît de façon très précoce, une à deux semaines après la détection de l'Ag HBs, dès l'élévation des transaminases. Il décroît progressivement pendant la convalescence.
- . un à trois mois après la disparition de l'Ag HBs, vont apparaître les anticorps anti HBs et son titre tend à décroître avec le temps. (87)
- . l'Ag e est rarement retrouvé : moins de 10 % des cas, et sa persistance à la 8ème semaine a un énorme intérêt pronostique car elle indique un risque très accru de passage vers une infection chronique. (39 - 40)
- . l'apparition des Ac anti e se fait vers la convalescence et coïncide avec la décroissance de l'antigène HBs.

.../...

b) Dans l'hépatite chronique -

- . la persistance plus de 6 mois de l'Ag HBs associée à des perturbations cliniques et biologiques des fonctions hépatiques conduit à porter le diagnostic d'hépatite chronique que la ponction biopsie hépatique classera en hépatite chronique persistante nécessitant une simple surveillance ou en hépatite chronique agressive imposant un traitement approprié. L'évolution favorable ou défavorable de ces hépatites chroniques se traduit par deux modalités de variation des marqueurs du virus de l'hépatite B. (87 - 99 - 159)
- . en cas d'évolution favorable, on observe une négativation de l'antigène HBs, une diminution du taux des Ac anti HBc et l'apparition tardive (2 à 3 mois plus tard) des anticorps anti HBs. On observe également la disparition de l'Ag e et l'apparition d'Ac anti e. (15 - 146)
- . par opposition, la persistance de l'HBs, le maintien à un taux élevé des Ac anti HBc, la persistance de l'Ag e sont des éléments de pronostic défavorable. (38 - 39 - 45)

c) Le porteur sain -

- . la notion de porteur sain s'applique à un sujet porteur persistant de l'antigène HBs sans manifestation bioclinique évidente.

L'Ac anti HBs est absent, l'Ac anti HBc persiste à des titres variables, l'AG HBe est pratiquement toujours absent, l'Ac anti HBe peut être présent (76 - 45 - 146)

d) L'hépatite fulminante -

- . l'antigénémie HBs est présente d'une part à des titres extrêmement bas, d'autre part de façon très fugace.
- . à l'inverse, l'Ac anti HBs apparaît de façon très précoce, à des titres très élevés, et dans 10 % des cas, Ag et anticorps HBs coïncident dans le sérum.
- . l'Ac anti HBc apparaît peu après l'Ag HBs et décroît, alors que l'Ag et l'AC anti e ne sont pas retrouvés (en immunodiffusion)

.../...

5 - Réplication du VHB

Deux types de réplication du VHB sont possibles. (28)

- a) La réplication complète est celle que l'on observe au début de l'hépatite aigüe, dans les hépatites chroniques et chez les immunodéprimés. (14 - 28 - 146)

Elle se traduit :

- au niveau hépatocytaire par la présence d'Ag HBc et de particules intranucléaires de 270 Å, la présence d'Ag HBs dans le cytoplasme et sur la membrane hépatocytaire.
- au niveau du sérum par des titres élevés d'Ag HBs, la présence d'Ag HBe, une activité ADN polymérase et de nombreuses particules de DANE complètes, associées à des sphères et bâtonnets.

Le sérum de ces sujets est infectieux et ces sujets sont très contagieux.

- b) La réplication abortive s'observe à l'inverse à la convalescence des hépatites aigües et chez les porteurs sains et n'aboutit pas à la production de VHB complet. (14 - 28)

Elle se traduit :

- au niveau hépatocytaire par l'absence des nucléocapsides et de l'Ag HBc, alors qu'il existe de grandes quantités d'Ag HBs cytoplasmique et non membranaire.
- dans le sérum, on trouve de l'Ag HBs à un titre modéré, pas d'Ag HBe, pas d'activité ADN polymérase et de l'Ac anti HBe. En microscopie électronique, on n'observe pas de particules de DANE complètes mais uniquement des sphères et des bâtonnets.

Tout se passe alors comme si une partie seulement de l'information génétique virale était transmise à la cellule dont l'activité serait réduite à la seule synthèse de la lipoprotéine de l'enveloppe virale ou Ag HBs. (146)

Par ailleurs, on constate que le passage de la réplication complète à la réplication abortive s'effectue de façon similaire chez les porteurs chroniques et dans les hépatites aigües avec séroconversion Ag HBe Ac anti HBe associée à une décroissance de l'Ag HBs circulant, la disparition de l'Ag HBe précédant la décroissance de l'Ag HBs elle-même contemporaine de l'apparition de l'Ac anti HBe.

.../...

C - PATHOGENIE DES LESIONS AU COURS DES INFECTIONS A VHB

I. POLYMORPHISME CLINIQUE A MEDIATION IMMUNOLOGIQUE. -

Le polymorphisme clinique de l'infection par le VHB est extrême, lié à la réponse immunologique de l'hôte à l'infestation virale. (134)

1 - Polymorphisme clinique des infections à VHB

- en contact avec le VHB, un sujet peut réagir de différentes manières, allant de la latence totale malgré l'apparition transitoire de l'Ag HBs puis de l'Ac HBs au portage chronique asymptomatique, en passant par toute la gamme des lésions hépatiques : hépatite anictérique cytolytique, hépatite aigüe ictérique, hépatite fulminante, hépatite chronique persistante ou active. (132)

- par ailleurs, différentes manifestations extrahépatiques ont été progressivement rattachées au VHB : la PAN, la glomérulonéphrite extramembraneuse et l'acrodermatite purpuleuse de GIANOTTI-CROSTI. (136)

- d'autres associations moins fréquentes ont été décrites : syndrome de GUILLAIN-BARRE, cryoglobulinémie mixte essentielle, purpura rhumatoïde, polyarthrite , urticaire, syndrome de Raynaud.

- ces manifestations extrahépatiques peuvent en fait être rangées en 3 groupes : vascularites, glomérulonéphrites et arthrites, et si certaines sont liées à une antigénémie HBs transitoire, d'autres comme la PAN traduisent une infection chronique. (135)

2 - Médiation immunologique des manifestations cliniques

- le polymorphisme clinique de la réponse à l'infection par le VHB ainsi que l'atténuation paradoxale des symptômes en cas de déficit immunitaire suggèrent l'importance essentielle de la réponse immunologique de l'hôte dans la genèse des manifestations de la maladie. (137 - 13 - 134)

- le VHB est non cytopathogène comme en témoignent différentes constatations :(80)

1. l'existence de millions de porteurs sains d'Ag HBs.
2. l'absence de cytolysé hépatique lors de la multiplication virale intrahépatocytaire contemporaine de la virémie des 3 dernières semaines de la phase d'incubation.
3. la relation inverse entre la quantité d'HBs dans le sérum ou dans le foie et la sévérité de l'atteinte hépatique.
4. l'absence de lésions des hépatocytes bourrés de particules virales.

.../...

Par ailleurs, l'absence ou la bénignité des lésions histologiques en cas de déficit de l'immunité cellulaire ainsi que la régression des lésions hépatocytaires sous traitement corticoïdes et immunosuppresseur confirment que c'est la capacité d'établir une réponse immunologique vis-à-vis du virus qui conditionne les lésions tissulaires : celles-ci résultent non de la multiplication virale mais de la réponse immunologique visant à éliminer les hépatocytes infectés. (35).

II. PATHOGENIE DES LESIONS HEPATIQUES. -

Les lésions du foie correspondent à l'élimination par un mécanisme immunologique de rejet (donc essentiellement cellulaire) des hépatocytes infectés. (155)

1 - L'hépatite aigüe

- . elle correspond à un processus de rejet aigu partiel du foie par élimination immunologique des hépatocytes infectés.
- . en effet, les Ag HBs et HBc peuvent être mis en évidence dans les hépatocytes non à l'acmé des lésions mais en période d'incubation. L'infiltration lymphomonocytaire s'accompagne de l'élimination des cellules positives pour les antigènes viraux et il y a coïncidence entre la cytolysé et la réaction immune. (71)

2 - L'hépatite chronique

- . elle correspond à un mécanisme de rejet chronique. (14)
- . la réaction d'élimination immunologique n'est pas suffisante pour terminer l'infection, et il y a constamment réinfestation de nouveaux hépatocytes.

On aboutit à un état de destruction chronique des hépatocytes sans éradication définitive du virus.

Le traitement par immunosuppresseurs des hépatites chroniques agressives aboutit à une réduction de l'infiltration inflammatoire mais parallèlement on voit augmenter le nombre de cellules portant l'Ag HBc, ce qui explique les rebonds à tout arrêt brutal du traitement.

3 - L'hépatite fulminante

- . elle apparaît comme un rejet aigu total du foie massivement infecté, modèle de nécrose hépatocytaire à médiation immune cellulaire. (3)
- . elle correspond à une réaction hyperimmune anormalement intense et brutale coïncidant avec une infestation hépatique massive aboutissant à la nécrose simultanée de plus de 80 % des hépatocytes. Ceci explique l'effet immédiat des corticoïdes et des immunosuppresseurs qui améliorent les lésions en réduisant l'intensité de la réaction immune, mais qui augmentent le risque de rebond à l'arrêt du traitement, puisqu'ils facilitent parallèlement la multiplication virale dans d'autres hépatocytes.

.../...

III. PATHOGENIE DES LESIONS EXTRAHEPATIQUES. -

Contrairement à l'atteinte hépatique conséquence de la réponse à médiation cellulaire à l'agression par le VHB, les manifestations extrahépatiques, à type de vascularites, de glomérulonéphrites ou de polyarthrites, semblent la conséquence de la réponse à médiation humorale par l'intermédiaire de complexes immuns circulants solubles activant le complément. (103 - 142 - 27 - 10)

Manifestations hépatiques et extrahépatiques dépendant de mécanismes distincts évoluent indépendamment, et leur sévérité est même inversement proportionnelle.

A/ LES VASCULARITES.

Depuis la mise en évidence de l'association entre la PAN et l'Ag HBs, de nombreuses publications ont d'une part confirmé sa fréquence, d'autre part mis en évidence que d'autres vascularites étaient liées à l'Ag HBs. Celui-ci apparaît donc responsable de toute une gamme de lésions, allant de l'urticaire au purpura rhumatoïde et au syndrome de Raynaud respectivement associés à des atteintes des veinules, des capillaires et des artérioles s'ajoutent à l'atteinte des petites artères musculaires caractéristiques de la PAN. (80 - 139)

1) Les PAN dues au VHB. (133 - 161 - 55 - 127)

- . la fréquence de l'Ag HBs au cours de la PAN est variable en fonction des méthodes de détection et des séries mais semble de l'ordre de 40 % des cas.
- . la comparaison des PAN avec ou sans HBs a permis de préciser le peu de différence existant entre les 2 groupes, si l'on excepte la rareté des manifestations pulmonaires et la plus grande fréquence des atteintes hépatiques en présence de l'HBs, les PAN étant alors d'une manière générale plus caractéristiques et plus florides.
- . du point de vue pathogénique, la responsabilité des complexes Ag AC HBs dans le déterminisme des lésions vasculaires paraît certaine : (132)
 - des complexes immuns circulants ont été mis en évidence au début de la maladie et ils varient parallèlement à l'activité de celle-ci. (69)
 - l'antigène HBs a été retrouvé au niveau de lésions fraîches de nécrose vasculaire en immunofluorescence et en microscopie électronique. (89)
 - l'intimité de l'association AG - AC complément et ses difficultés d'élection confirment qu'il s'agit bien d'un mécanisme lésionnel et non d'un dépôt passif. (19 - 132)
- . par ailleurs, certaines PAN HBs négatives, mais comportant Ac Anti HBs et Ac Anti HBc ont pu être rattachées au VHB avec mise en évidence de celui-ci au niveau des biopsies hépatiques, l'Ag HBs circulant étant masqué par les CIC. (79)

2) Les autres vascularites à VHB.

D'autres atteintes vasculaires où la responsabilité du VHB a été établie, ont été mises en évidence :

- dans certains purpuras rhumatoïdes, le VHB entrant dans la constitution de CIC détermine une capillarité responsable du syndrome. (59)
- dans certaines urticaires fébriles, des lésions de veinulite nécrosante avec présence d'Ag HBs dans les parois vasculaires lésées ont été mises en évidence, de même que la présence de CIC et qu'une activité simultanée du complément par la voie classique et par la voie alterne. (33 - 118)
- enfin, certains syndromes de Raynaud sont liés à une artériolite secondaire au dépôt de CIC contenant de l'HBs.

3) Pathogénie des vascularites à VHB.

- . il existe donc un spectre lésionnel continu atteignant des vaisseaux de calibre croissant, veinules, capillaires, artérioles, artères, respectivement responsable d'urticaire, purpura, syndrome de Raynaud, PAN, cette dernière en fait associant toutes les catégories de lésions et, au cours de son évolution on rencontre toutes ces manifestations.
- . ces vascularites peuvent être aiguës ou chroniques. Elles sont maximales à la phase prémonitoire, correspondant à la phase d'immunocomplexémie de l'hépatite B. Le plus souvent, lors de l'ictère, tout rentre dans l'ordre. Au contraire, la PAN correspond au passage à la chronicité du syndrome prémonitoire, et de façon très remarquable il n'y a pas d'ictère, ni d'atteinte hépatique franchie dans la PAN.
- . ainsi, l'on admet le schéma pathologique suivant lors de l'agression par le VHB : production d'Ags circulants lors de l'infection virale, latence, réaction immuno-nologique vis-à-vis de ces antigènes circulants, à la fois cellulaire et humorale.

Les anticorps formés se trouvent en excès d'antigène à la fin de la période d'incubation et il y a alors formation de CIC en excès d'antigènes, on observe alors le syndrome prémonitoire, première manifestation de l'hépatite.

Dans les conditions normales, cette phase est courte et les CIC sont éliminés par le système réticuloendothélial.

Dans des conditions particulières, AC anti HBs de faible avidité, ou très grand excès d'Ag, les CIC solubles vont persister et vont engendrer des lésions plus graves, par dépôt des CIC et activation du complément au niveau des vaisseaux, mais aussi au niveau du rein et des articulations.

B/ LES GLOMERULONEPHRITES.

- . de nombreux cas de glomérulonéphrites associées à l'Ag HBs ont été rapportés. il semble que la majorité des G. N. extramembraneuses de l'enfant au Japon, mais aussi en France, soient satellites d'une infection à VHB (123 - 18)
- . il s'agit essentiellement de glomérulonéphrites extramembraneuses ou membrano-prolifératives, où des dépôts caractéristiques de CIC ont été observés sur la membrane basale avec identification en immunofluorescence d'Ag et d'Ac HB et de C_3 . (11)
- . dans tous les cas, il paraît exister une hépatite chronique anictérique associée à la glomérulonéphrite, mais souvent bénigne et méconnue, la glomérulonéphrite s'améliorant après la disparition de l'Ag HBs.

C/ LES ARTHRITES ET LE SYNDROME PREMONITOIRE.

- . dans 30 à 80 % des cas d'hépatite B, on peut observer une réaction prodromique caractéristique associant urticaire et polyarthralgies, voire parfois une véritable polyarthrite. (4 - 73)

Ces symptômes précèdent l'apparition des lésions hépatiques et cèdent lorsque l'ictère survient et que les transaminases atteignent leur maximum.

- . ces manifestations rappellent la maladie sérique et sont la traduction de CIC. Mais si la présence de CIC est très fréquente en cas d'hépatite aiguë, ses manifestations cliniques sont liées à la composition des CIC, en particulier à la présence de la fraction C_3 A du complément. (53 - 92)

En effet, en cas de manifestations pathologiques, les cryoprotéines contiennent de façon prédominante des Ig G, et en particulier les fractions Ig G 1 et Ig G 3 qui fixent le complément, ainsi que les fractions C 3, C 4, C 5 du complément. (156)

Ainsi, au cours des syndromes prémonitoires et des arthrites à virus B, l'activation du complément se fait-elle par la voie classique et la voie alterne, la composition des CIC étant capitale pour l'apparition des symptômes.

.../...

Au total, le virus B paraît responsable de nombreuses manifestations hépatiques et extrahépatiques par des mécanismes distincts et opposés :

- manifestations hépatiques résultant d'une immunité à médiation cellulaire dirigée contre l'antigène de surface du virus.
- manifestations extrahépatiques résultant d'une immunité à médiation humorale engendrant la production de CIC.

On sait par ailleurs que les CIC sont susceptibles d'inhiber les mécanismes d'immunité cellulaire, ce qui permet d'expliquer la discrétion habituelle de l'atteinte hépatique en cas de manifestation extrahépatique liée au VHB et la dissociation entre lésions hépatiques et extrahépatiques.

A l'inverse, les maladies comportant un déficit de l'immunité cellulaire favorisent la survenue de maladies à complexes immuns par déficit de la fonction lymphocytaire T aboutissant à la production d'anticorps de faible affinité plus aptes à entraîner de petits complexes circulants. Ainsi, en particulier la PAN est-elle particulièrement fréquente dans toutes les maladies qui comportent un déficit de l'immunité cellulaire : hémodialyse chronique, mongolisme, lèpre lépromateuse, syndrome lymphoprolifératif, immuno, suppression thérapeutique.

3ème PARTIE

LE VIRUS NON A NON B

A - HISTORIQUE

- . Le développement d'une sérologie spécifique et sensible pour le virus de l'hépatite A et le virus de l'hépatite B a conduit à individualiser un troisième groupe d'hépatites virales dites non A non B. (150)

En effet, une proportion non négligeable d'hépatites d'allure virale demeurerait négative pour les marqueurs sérologiques du VHA et du VHB.

Par ailleurs, l'hépatite A et B conférant l'immunité, il était difficile d'expliquer que certains sujets présentent successivement trois ou quatre hépatites après guérison de chacune d'elles.

- . Les études post transfusionnelles prospectives, la réanalyse des expériences chez des volontaires ont confirmé la nature infectieuse virale de ces hépatites, qui a finalement été démontrée formellement d'une part par la transmission de la maladie des sujets atteints à des chimpanzés et d'autre part ensuite la possibilité de transmission en série d'un animal à l'autre. (120 - 121)
- . Une des études effectuées chez des volontaires aux U.S.A. dans les années 50 a été réanalysée. Le sérum de 6 donneurs impliqués dans la transmission d'une hépatite virale avait été inoculé à des volontaires. Deux de ces sérums étaient HBs positifs et transmettent à tous les receveurs une hépatite B. Par contre, 3 des sérums provoquent l'apparition d'une hépatite clinique et biologique non associée à un virus B ou A, et cette étude démontrait donc l'existence d'un troisième type d'hépatite virale, liée à un ou plusieurs agents transmissibles. (66)

Cinq des receveurs qui avaient fait une hépatite non A non B ictérique ont alors été réinoculés avec le même agent infectieux, ce qui n'a pas entraîné de récurrence d'hépatite, suggérant l'acquisition d'une immunité durable.

Enfin des sérums prélevés chez des donneurs, 149 et 285 jours après le don du sang initialement reconnu comme infectant, s'étaient révélés à nouveau infectieux et ceci démontrait l'existence d'un portage chronique du virus de l'hépatite non A non B.

- . Récemment, des équipes réussirent à transmettre l'hépatite humaine non A non B aux chimpanzés. (6 - 66 - 121)

Ceux-ci furent inoculés avec des sérums provenant soit de malades atteints d'hépatite non A non B à la phase aigüe, soit de porteurs chroniques d'une hépatite non A non B. Les singes développèrent une hépatite non A non B biologique et histologique 4 à 8 semaines après l'inoculation.

Ultérieurement, deux échantillons de sérum d'un chimpanzé infecté prélevés une et deux semaines avant le pic des transaminases fut inoculé à deux autres chimpanzés et ceux-ci développèrent une hépatite non A non B quatre semaines après l'inoculation. (120)

- . Ainsi furent confirmés : (86)

- 1 - l'existence d'un ou plusieurs agents transmissibles de l'hépatite non A non B.
- 2 - une virémie précoce au cours de la maladie.
- 3 - la possibilité d'un passage à la chronicité.

- . En fait, tous les éléments que l'on recueille sur le virus non A non B, du point de vue épidémiologique, clinique et virologique vont confirmer sa parenté avec le virus B.

B - E P I D E M I O L O G I E

- . Elle est très semblable à celle du virus B.
- . Les cas décrits sont en majorité consécutifs à une contamination parentérale, soit transfusionnelle (sang et ses dérivés), soit non transfusionnelle (drogués).
- . L'introduction de tests très sensibles pour la détection de l'Ag HBs a permis d'éliminer les donneurs de sang potentiellement porteurs du virus B et ainsi de réduire le risque de l'hépatite transfusionnelle.

Néanmoins, 10 % des sujets transfusés présentent des hépatites, et seulement 10 % d'entre-elles sont dues au virus B. Ainsi on admet donc que 90 % des hépatites post transfusionnelles sont liées au virus non A non B. (46 - 66)

En effet, comme le virus B, le virus non A non B persiste très longtemps en cas d'hépatite chronique non A non B ainsi que chez les porteurs sains du virus.

- . Les hépatites sporadiques de l'adulte semblent être liées au virus non A non B dans la proportion de 20 à 40 % des cas évoluant peut être parfois par micro épidémies, mais probablement beaucoup plus souvent par transmission salivaire ou sexuelle.
- . Enfin la répartition de l'hépatite non A non B est mondiale et des cas ont été rapportés dans les cinq continents. (104 - 154)
- . Au total, on peut estimer que l'hépatite non A non B est très fréquente, transmise le plus souvent par voie parentérale, la population à haut risque étant ainsi représentée par les polytransfusés et les drogués.

En fait, les critères épidémiologiques apparaissent point par point superposables à ceux du virus B, mise à part peut être la grande fréquence des porteurs chroniques asymptomatiques du virus non A non B.

C - ASPECTS CLINIQUES

.. Comme l'épidémiologie, l'expression clinique des hépatites non A non B est proche de celle des hépatites B, avec cependant dans l'ensemble une plus grande fréquence des formes asymptomatiques et un tableau clinique moins sévère que les hépatites B.

. En fonction de la durée de l'incubation et de la courbe des transaminases SGPT, SHIRACHI a distingué 3 types différents d'hépatite non A non B. (115)

- le type 1 est caractérisé par une incubation moyenne de 5, 7 semaines, avec élévation rapide des SGPT suivie d'une chute rapide, celles-ci revenant à la normale en 5, 8 semaines.

- le type 2 est caractérisé, outre une incubation plus longue de 7,2 semaines, par un double pic des SGPT : élévation rapide, décroissance rapide puis nouveau pic et décroissance progressive, les SGPT revenant à la normale en 17,5 semaines.

- enfin, le type 3 est caractérisé par une incubation de 7,4 semaines avec des SGPT restant élevés en plateau sans double pic, et revenant à la normale en 15,3 semaines.

. Dans près de 50 % des cas, les hépatites non A non B restent asymptomatiques. Si elle est cliniquement patente, la symptomatologie à la phase aiguë est habituellement peu intense. Les manifestations à type d'anorexie, malaises, nausées, vomissements, douleurs abdominales sont constatées avec la même fréquence que dans l'hépatite B. La fièvre est rarement présente et il existe une hépatomégalie modérée dans la majorité des cas. (101)

L'ictère n'est noté que dans 30 % des cas et l'élévation des transaminases est souvent modérée, de l'ordre de 400 Ui, mais pouvant aller jusqu'à 2 ou 3. 000 unités.

. Par ailleurs, le pronostic à long terme paraît voisin de celui des hépatites B : l'éventualité d'une évolution vers la chronicité a été démontrée et paraît fréquente, à type d'hépatite chronique persistante et agressive, et de même des cas d'hépatite fulminante non A non B ont été rapportés. (5 - 6)

. Dans l'ensemble donc, les manifestations cliniques du virus non A non B sont très voisines de celles du virus B.

D - MISE EN EVIDENCE DU VIRUS NA NB ET DE SES MARQUEURS

Par analogie au modèle de l'hépatite B, différents auteurs ont cherché à identifier, au cours de l'hépatite non A non B, un nouveau système antigène-anticorps caractéristique d'une contamination par le ou les virus non A non B.

- a) Ainsi SHIRACHI détecta en 78 par immunodiffusion un antigène spécifique et l'anticorps correspondant, en faisant réagir le sérum de la phase aigüe (contenant l'antigène), vis-à-vis du sérum de la phase convalescence (contenant l'anticorps), sérums provenant de malades atteints d'hépatite non A non B (116)

Le nouvel antigène provisoirement dénommé Ag HC par SHIRACHI est retrouvé à la phase aigüe dans tous les cas d'hépatite non A non B de type 2 à incubation longue avec élévation biphasique des transaminases, et dans 40 % des hépatites non A non B de type 1 à incubation courte avec élévation monophasique des transaminases.

Cet antigène n'est pas retrouvé chez les donneurs de sang et chez les sujets atteints d'hépatite alcoolique.

Le système antigène-anticorps signalé par PRINCE en dosage radioimmunologique s'est révélé non spécifique (102)

Récemment, l'antigène décrit par SHIRACHI a été retrouvé par TREPO et Coll qui l'ont détecté dans le sérum de malades atteints d'hépatites aigües ou chroniques non A non B. De plus, l'antigène fut retrouvé dans le foie en immunodiffusion et en immunofluorescence dans les noyaux des hépatocytes infectés. (148 - 150)

Mais surtout, fait capital, il a montré l'existence d'une antigénicité croisée entre un des antigènes du complexe antigénique du virus non A non B et la spécificité HB e₃ du virus B de l'hépatite.

Ainsi cet antigène, dénommé Hc par SHIRACHI répond mieux à la dénomination Ag NA NB qui traduit mieux sa signification. La chronologie d'apparition des Ag et Ac NA NB/e semblable à celle de l'Ag HBe₃, son petit poids moléculaire < 100. 000, sa localisation intranucléaire confirment qu'il est bien l'équivalent pour le virus non A non B de l'Ag HBe₃ (116 - 150).

Mais cet antigène ne constitue en fait qu'un des constituants du système Ag-Ac précipitant détectable dans le sérum des sujets infectés par le virus NA NB.

.../...

- b) En effet, TREPO et Coll ont détecté en immunofluorescence dans le foie de sujets atteints d'hépatite non A non B, un autre antigène appelé NA NB/C distinct du NA NB/e dont les caractéristiques immunologiques sont à l'étude.

Cet antigène est présent dans le noyau des hépatocytes et induit des AC anti NA NB/c sérique.

Ainsi fut mis en évidence un second système antigène-anticorps NA NB/C spécifique du virus NA NB et présentant lui aussi une antigénicité croisée avec l'Ag HBc du VHB.

- c) Enfin, TREPO et Coll ont mis en évidence dans les sérums positifs pour l'Ag NA NBe des particules d'allure virale : sphère de 15 à 25 nm, filaments et surtout particules à double enveloppe de 35 à 40 nm, semblables aux particules de DANE, imposant là-aussi l'analogie avec le VHB (63).

Cependant, bien que morphologiquement semblables aux particules d'Ag HBs, les sphères et les filaments n'étaient pas agglutinables par les anticorps anti HBs, et ils paraissent donc ne pas avoir de parenté antigénique avec l'Ag HBs.

Enfin, la mise en évidence dans le foie des sujets infectés par le virus NANB de particules de 22-25 nm qui, après extraction et purification, se révèlent être des nucléocapsides semblables à celles du VHB contenant un même ADN polymérase renforce l'analogie structurale entre les deux virus (130 - 153)

- d) Au total donc, le virus non A non B présente une structure complexe en cocarde avec une double enveloppe, et 3 antigènes lui sont associés : l'Ag NA NBe comportant une antigénicité croisée avec l'Ag HBe/3, l'Ag NA NB c, enfin un antigène d'enveloppe, ne comportant pas de parenté antigénique avec l'Ag HBs. Sa structure comporte une nucléocapside portant l'Ag NA NBc, renfermant en son centre l'Ag NA NBe, et entourée d'une enveloppe portant l'Ag NA NBs.

La ressemblance entre le VHB et le VNANB n'est pas aussi surprenant qu'il y paraît si l'on considère qu'ils présentent un tableau épidémiologique, clinique et biologique très voisin.

En fait, le virus NA NB doit être considéré comme un nouvel exemple d'une nouvelle classe de virus à ADN constituée par le virus B et le virus de l'hépatite de la marmotte : ces différents virus se différencient surtout par l'existence d'antigènes d'enveloppes distincts et ces constatations sont compatibles avec l'absence d'immunité croisée entre les hépatites B et NA NB.

Enfin, virus voisin du VHB, le virus NA NB est certainement aussi à l'origine de nombreuses manifestations extrahépatiques par un mécanisme immunitaire à médiation humorale par l'intermédiaire de CIC, comme le VHB, et il est probablement en cause dans de nombreuses vascularites HBs négatives, où le rôle du VHB, soupçonné dans la genèse des lésions, n'avait pu être démontré.

4ème PARTIE

RESULTATS

de l'ETUDE de 78 CAS de PAN

I - MATERIEL et METHODES

-1- 78 observations ont été retenues réalisant 2 séries distinctes :

- les 27 premières observations proviennent d'un travail réalisé par le Professeur TREPO en 1977 et concernent uniquement des PAN à HBs $\oplus$.

- 49 nouvelles observations ont été retrouvées dans divers services des Hospices Civils de Lyon. Professeurs TRAEGER (11), VIALA et REVOL (6), VIGNON (5), LEVRAT (4), LEJEUNE (4), BEL et GIRARD (4), TOLOT (3), BERTOYE (3), BRETTE (2), LAMBERT (2), MOULIN (2), DEVIC (1), COLLOMB (1), KALB (1) auxquelles s'ajoutent 1 observation du Professeur BETOURNE (Paris) et 1 observation du Docteur DUCRET (Annecy)

-2- Le diagnostic de PAN a été porté sur des critères cliniques, histologiques, radiologiques stricts, et dans 14 cas seulement le diagnostic repose sur des éléments uniquement cliniques suffisamment caractéristiques de la maladie pour que le diagnostic ne puisse être mis en doute.

-3- La recherche des marqueurs de virus a été réalisée :

- au niveau du sérum par recherche des marqueurs du virus B et quand l'Ag HBs était négatif par la recherche des marqueurs antigéniques NANB Ag et Ac du virus non A non B.

- au niveau du foie dans certains cas par étude en immunofluorescence.

-4- Avant d'envisager l'étude analytique et synthétique de ces 78 cas, nous allons rapporter 7 observations caractéristiques.

II - OBSERVATIONS -TYPES de PAN

1 - OBSERVATION n° 65 - Pr. VIGNON - n° 16. -

En résumé : Tableau de PAN cliniquement typique avec confirmation histologique, évoluant lentement sur 15 ans et se compliquant brutalement d'une perforation digestive entraînant le décès. La recherche des marqueurs du VHB et du VHNANB a été négative.

Monsieur CHE.... Roger a présenté en 1944, à l'âge de 14 ans, un RAA. En 1954, il est hospitalisé une première fois dans le service du Pr. VIGNON pour une arthrite tuberculeuse d'évolution favorable sous antibiothérapie triple.

En 1959, surviennent à nouveau des arthralgies, et l'existence d'un test de Waaler Rose positif à 1/1280 et d'un latex à 1/200 fait suspecter une polyarthrite rhumatoïde, le malade étant alors traité pendant 5 ans avec un succès relatif par les sels d'or.

En 1964, des arthromyalgies diffuses avec atteinte de l'état général, vs à 60 et éruption violacée des pieds de type livedo racemose entraînent une nouvelle hospitalisation. Le diagnostic de PAN est suspecté, mais la biopsie musculaire est négative, et le malade est alors mis sous corticoïdes.

En 1965, l'état général est moyen, les arthromyalgies sont toujours présentes, on note à l'examen clinique une TA à 15/9 et une hépato mégalie à 2TDD. Il existe une hématurie microscopique, une nouvelle biopsie musculaire est négative, et on poursuit la corticothérapie.

En 1967, à l'occasion de l'apparition de nombreux modules sous-cutanés, est pratiquée une biopsie qui affirme enfin le diagnostic de PAN, les lésions associant nécrose fibrinoïde et granulome inflammatoire, et qui permet d'intégrer l'atteinte de l'état général, les arthromyalgies, les signes cutanés et rénaux.

La vs est à 65 mm, les α_2 et les γ globulines sont à 22 %, il existe une hyperleucocytose à 10500 blancs avec 69 % de neutrophiles et 3 % d'éosinophiles, le bilan de collagénose est alors négatif (latex, Waaler Rose, LE, ACAN), les transaminases sont légèrement élevées à 64 et 52, la recherche de l'Ag HBs est négative.

L'EMG montre des signes d'atteinte neurogène périphérique, l'artériographie rénale est normale, mais le malade est sous corticoïdes depuis 3 ans.

Le traitement est poursuivi de façon identique jusqu'en 72 jugulant quelques poussées fébriles et douloureuses ; en 72 on note une HTA à 17/11 et du chloraminophène est prescrit avec diminution progressive de la corticothérapie.

Brutalement en septembre 74, le patient est réhospitalisé pour des douleurs abdominales diffuses réalisant rapidement un tableau chirurgical, et la laparotomie découvre une péritonite biliaire par gangrène vésiculaire avec sténose cholédocienne par pancréatite. Les suites sont compliquées par une insuffisance rénale et une pancréatite nécrosante qui entraînent le décès.

2 - OBSERVATION n° 55 - Pr. BRETTE - n° 11.800.-

En résumé : Tableau clinique typique de PAN d'évolution aiguë chez un homme de 53 ans avec antécédents d'hépatite, confirmation artériographique, recherche des marqueurs sériques et hépatiques du VHB négative, mais découverte a posteriori de l'Ag non A non B dans le sérum du patient.

Monsieur NAV... André, âgé de 53 ans, est hospitalisé en mars 79 dans le service du Pr. BRETTE pour une altération récente de l'état général avec température en plateau. On retient dans les antécédents une hépatite à l'âge de 18 ans.

Son histoire commence en janvier 79, le patient se plaignant de douleurs épigastriques qu'une radio rattache à un ulcère duodénal. Quelques jours plus tard la fièvre apparaît accompagnée d'arthromyalgies ; l'on soupçonne une lithiase sous maxillaire d'être à l'origine des troubles, et début février, le patient bénéficie à l'Hôpital de Nîmes de l'ablation de la glande sous maxillaire droite.

Dès la sortie de l'hôpital, la température reprend avec arthromyalgies, et amaigrissement important et le malade est hospitalisé dans le service du Pr. BRETTE à Lyon.

L'examen clinique à l'entrée est négatif : TA 13/8, pas d'hépatomégalie, l'examen neurologique est normal. Le bilan biologique montre une vs à 66 % avec électrophorèse des protéines normale, anémie normochrome, hyperleucocytose à 13800 avec 75 % de polynucléaires et 12 % d'éosinophiles. Les transaminases sont normales, le compte d'Addis est fortement perturbé mais il n'existe pas d'albuminurie. Le bilan de collagénose est négatif, hormis un latex faiblement positif à 1/320.

La recherche des marqueurs du virus de l'hépatite B est négative : HBs, anti HBs, anti HBc, mais le dosage des CIC est fortement positif, et devant ce contexte général on s'oriente vers le diagnostic de PAN qui sera confirmé par une artériographie caractéristique avec microanévrismes rénaux et hépatiques. Les biopsies cutanées, musculaires et nerveuses sont négatives, alors que l'EMG confirme l'atrophie neurogène périphérique.

La laparoscopie et la PBH sont normales, et la recherche du virus B dans le foie est négative.

Devant l'aggravation clinique rapide, une corticothérapie intensive est entreprise associée à des séances de plasmaphérèses, mais le 30 mars survient un tableau douloureux abdominal suraigu où la laparotomie exploratrice objectivera une nécrose colique étendue, et le malade décède quelques heures plus tard. Ultérieurement on décrouvrira que son sérum contenait de l'Ag NANB.

3 - OBSERVATION n° 29 - Pr. BRETTE - n° 11.595.-

En résumé : Tableau de PAN typique, confirmé histologiquement, rattaché au virus B par découverte des marqueurs dans le sérum et dans le foie bénéficiant avec succès de séances de plasmaphérèses associées à la corticothérapie et au traitement immunosuppresseurs.

Monsieur HAM... Tahar, 43 ans, d'origine algérienne, a présenté en 1964 une bacillose pulmonaire avec rechute en 1969.

En mars 1978, il est hospitalisé dans le service du Professeur DESPIERRE S pour température, atteinte de l'état général, amaigrissement de 10 kg, multinévrite et syndrome de Raynaud.

L'examen clinique est négatif, et le bilan biologique montre une vs à 50 % avec α_2 globulines à 14 %, γ globulines à 29 %, 15.000 globules blancs avec 75 % de Polynucléaires et 2 % d'éosinophiles, une anémie normochrome à 11 g, le bilan rénal est normal, le bilan de collagénose est négatif, si ce n'est des ACAN homogènes à 1/1024.

Les transaminases sont légèrement augmentées à 45 et 43, le complément et les cofacteurs C3 et C4 sont normaux, la recherche de CIC est très positive, surtout la recherche d'Ag HBs est positive dans le sérum, de même que celle de l'AC anti HBc et de l'AC anti HBe.

L'EMG montre une multinévrite prédominant au niveau des SPE et SPI, et la biopsie musculaire affirme le diagnostic en montrant une nécrose fibrinoïde artériolaire avec nodules inflammatoires périvasculaires. Une PBF est réalisée montrant un aspect d'hépatite chronique persistante, et l'étude en IF montre la présence d'HBs sur de très nombreux hépatocytes, mais seulement 5 % d'hépatocytes possèdent de l'HBc.

Le traitement fut basé d'une part sur l'association corticothérapie-cyclophosphamide, d'autre part sur des séances de plasmaphérèses associées à des injections de γ globulines anti HBs.

L'évolution s'est faite vers l'amélioration de l'état général et des signes cliniques, mais six mois plus tard est survenue une rechute à forme polynévritique sévère et purpurique, associée à une atteinte de l'état général, réagissant bien à de nouvelles séances de plasmaphérèses.

4 - OBSERVATION n° 64 - Pr. VIGNON - n° 8.869. -

En résumé : Tableau clinique très évocateur de PAN chez une patiente de 49 ans, débutant peu après la survenue chez son fils d'une hépatite non B. L'Ag NANB est retrouvé dans le foie et dans le sérum de la malade.

Cette femme de 49 ans présente en 1975, peu après une hépatite virale non B chez son fils, un syndrome fébrile avec atteinte de l'état général, arthromyalgies et éruption des membres inférieurs se répétant par crises de quelques jours tous les 2 ou 3 mois. En 1977, une première hospitalisation fait porter le diagnostic de maladie rhumatoïde et la malade bénéficie, sans grand succès, d'une cure de sels d'or.

En décembre 79, l'état général est altéré, l'amaigrissement se chiffre à 10 kg et elle est hospitalisée dans le service du Pr. VIGNON à l'occasion d'une nouvelle crise s'accompagnant de nouures au niveau des membres et d'un livedo racemose. L'examen clinique à l'entrée ne retient que les signes cutanés, il n'y a pas d'atteinte neurologique, pas d'hépatomégalie, et la TA est limitée à 15/10.

Le bilan biologique montre une vs à 60 mm, des α_2 globulines à 10 %, des γ globulines à 20 %, il existe une hyperleucocytose à 10.500 blancs avec 90 % de Polynucléaires neutrophiles et 4 % d'éosinophiles. Le compte d'Addis

est normal, la recherche d'une protéinurie négative, le bilan de collagénose ne montre qu'une élévation modérée des ACAN au 1/1024, d'aspect homogène, les transaminases sont normales, la recherche de CIC est négative.

L'EMG montre une atteinte neurogène périphérique modérée, et la biopsie cutanée révèle un aspect de vascularite très évocateur de PAN sans être typique. La recherche d'Ag HBs, Ac anti HBs, Ac anti HBc est négative, mais on retrouve dans le sérum l'Ag NANB associé à une spécificité e_3 . Une PBH est alors réalisée, montrant un parenchyme hépatique normal, mais révélant la présence d'Ag NANB dans certains hépatocytes lors de l'étude en IF.

La corticothérapie a entraîné chez cette malade une régression de la symptomatologie, mais une rechute récente l'a fait réhospitaliser pour éventuelle mise en route d'un traitement antiviral.

5 - OBSERVATION n° 30 - Service Pr. GIRARD et Pr. TRAEGER (n° 24.051). -

En résumé : PAN d'évolution subaiguë, entraînant le décès en 6 mois chez une jeune femme, interne en pharmacie, porteuse de l'Ag HBs, avec tableau clinique et radiologique typique.

Melle LAC... Anne, interne en pharmacie, présente en juin 76, à l'âge de 26 ans, un tableau douloureux abdominal étiqueté salpyngite, qui rétrocede avec un traitement associant corticothérapie et antibiothérapie.

En novembre 76, survient un épisode d'arthromyalgies diffuses avec exanthème, cédant sous corticothérapie, récidivant à l'arrêt du traitement, disparaissant à nouveau sous synacthène.

En janvier 77, survient une nouvelle rechute, et la patiente est hospitalisée pour un tableau clinique associant atteinte de l'état général, température, polyarthralgies diffuses, urticaire, dysesthésie des extrémités. A l'examen clinique sont notées une hépatomégalie et une HTA à 16/11.

Biologiquement, la vs est à 100, les α_2 globulines sont à 5 %, les γ globulines à 23 %, il existe une polynucléose et une éosinophilie à 5 %, le bilan de collagénose est négatif, la fonction rénale est normale, les transaminases sont normales. Par contre la recherche des CIC est très positive, et l'on retrouve dans le sérum l'Ag HBs, l'Ac anti HBc et l'Ag HBc. Une PBH est réalisée montrant un aspect d'hépatite chronique persistante.

Le diagnostic de PAN évoqué va être confirmé. L'EMG montre une atteinte neurogène périphérique, les biopsies de peau et de muscle sont négatives, mais l'artériographie coeliomésentérique et rénale affirme le diagnostic en montrant des lésions typiques et diffuses à toutes les artères explorées. Malheureusement cet examen est suivi d'une poussée évolutive brutale avec insuffisance rénale, convulsions, insuffisance cardiaque et malgré le passage en réanimation, la corticothérapie massive, les plasmaphérèses, les γ globulines anti HBs, la malade décède en mai 77.

6 - OBSERVATION n° 46 - Service Pr. LAMBERT - n° 732. -

En résumé : Tableau de PAN cliniquement et histologiquement caractéristique, ayant bénéficié d'un diagnostic précoce, et bien contrôlé par la thérapeutique depuis 8 ans. La recherche des marqueurs du VHB a toujours été négative, mais un Ag NANB est détecté dans le sérum.

Monsieur MAR... Jean a présenté en 1954 une hépatite, et en 1957 un épisode de parésie cubitale sensitive spontanément régressive.

Son histoire clinique commence en février 72, où à l'âge de 42 ans il est hospitalisé dans le service du Pr. LEVRAT pour des myalgies sévères des membres inférieurs, sans signe neurologique objectif. L'examen clinique est négatif, il n'y a pas d'atteinte de l'état général mais la vs est à 50 %. L'EMG montre une atrophie neurogène périphérique, le bilan rénal est normal, la recherche d'une collagénose est négative, les transaminases sont normales, la recherche de l'Ag HBs est négative ; la PBH est normale.

Une biopsie musculaire est réalisée montrant des lésions de péri-artérite granulomateuse avec nécrose fibrinoïde de l'adventice permettant d'affirmer le diagnostic de PAN.

La corticothérapie amène une cédation spectaculaire des douleurs, mais la récurrence à tout essai de diminution de la posologie conduit à adjoindre au traitement de l'Azathioprine.

Durant six ans on maintiendra le traitement corticothérapie immunosuppresseurs, avec un bon résultat clinique, mais tout essai de diminution des doses entraînera régulièrement une rechute clinique avec élévation de la vs. En 1975 survient une orchite aiguë régressive.

En 78 une nouvelle tentative de réduction de la corticothérapie entraîne une récurrence des myalgies avec température et nouures sous-cutanées, puis surviennent une paralysie récurrentielle droite régressive, un zona, des infiltrats pulmonaires labiles. Depuis 2 ans la maladie reste bien contrôlée par le traitement.

Cet homme de 50 ans présente donc un tableau plurisymptomatique, neurologique, musculaire, pulmonaire et cutané, où l'histologie a fait la preuve de la PAN. Il n'y a pas eu d'atteinte de l'état général, d'HTA, d'atteinte rénale et la maladie paraît stabilisée par le traitement. Au long de ces 8 années, la recherche des marqueurs du virus B a toujours été négative, et en janvier 80 on a mis en évidence dans les premiers sérums du malade (1972) l'existence d'un Ag NANB avec spécificité e_3 .

7 - OBSERVATION n° 67 - Service Pr. GIRARD - n° 15.968. -

En résumé : PAN évoluant depuis 3 ans avec stabilisation parfaite sous corticothérapie régressive, aucun marqueur du virus B ni du virus non A non B n'ayant été mis en évidence.

Monsieur REV... Joseph est âgé de 47 ans lors de son hospitalisation en janvier 77 dans le service du Pr. GIRARD. Ce grand fumeur n'a jamais été malade, mais il se plaint depuis quelques semaines d'une asthénie avec anorexie, d'un amaigrissement de 5 kg, d'un fébricule et surtout de douleurs abdominales périombilicales mal systématisées.

L'examen clinique à l'entrée est négatif, la TA est notée à 17/11, l'examen neurologique est normal, le foie n'est pas perçu.

Le bilan paraclinique montre une vs à 52 mm avec une hyper α_2 globulinémie à 12 %, la NFP est normale, le bilan de collagénose est négatif, les transaminases et le bilan rénal sont sans anomalies, les marqueurs du VHB sont absents.

Une échographie pancréatique détectant une anomalie de la tête du pancréas, une artériographie est demandée pour compléter le bilan et révèle à la surprise générale un aspect typique de PAN.

Un bilan complémentaire est réalisé, comprenant un EMG qui montre une atrophie neurogène périphérique modérée, des biopsies cutanée et musculaire qui sont négatives, une laparoscopie avec PBF qui sont normales, la recherche des marqueurs du VHB en IF restant négative.

Le patient est alors mis sous corticothérapie à la dose de 30 mg/j qui amène une cédation rapide des symptômes, mais la TA est alors notée à 18,5/10.

En avril 77, survient une rechute qui impose une corticothérapie plus importante à 50 mg/j, qui sera poursuivie durant un an sans autres problèmes que de vagues douleurs abdominales.

En avril 78, on diminue progressivement la corticothérapie pour atteindre 10 mg/j en décembre, quand est diagnostiquée une artérite des membres inférieurs. Une nouvelle artériographie est réalisée qui confirme l'oblitération artérielle périphérique et qui montre par ailleurs la disparition des images rénales de la maladie notées 2 ans plus tôt.

En février 79 est réalisé un pontage fémoropoplité avec un excellent résultat clinique, et en décembre 79 le malade est revu une dernière fois avec une corticothérapie minime à 2 mg/j et un état général parfait qui devrait conduire à l'arrêt de tout traitement.

III - ETUDE ANALYTIQUE des 78 CAS de PAN

Nous avons rassemblé dans plusieurs tableaux les principaux éléments caractéristiques des 78 cas de PAN que nous avons regroupés.

- ① Le tableau n° 1 analyse les critères suivants : âge, sexe, antécédents personnels du malade, notion d'une exposition éventuelle à une infection virale, mode de début de la maladie, existence de signes généraux : température, amaigrissement, atteinte de l'état général.
- ② Les tableaux n° 2 et 3 mettent en évidence les différentes atteintes viscérales au cours de la maladie : arthralgies, myalgies, signes cutanés, signes neurologiques périphériques (polynévrites ou autres) et centraux, signes rénaux (présence d'une albuminurie, perturbation du compte d'Addis, diagnostic rénal éventuellement porté) pour le tableau n° 2, et pour le tableau n° 3 : les signes cardiovasculaires CHTA ou autre), les signes digestifs (douleurs abdominales et leurs causes), les signes hépatiques (existence d'un ictère clinique ou biologique, existence d'une hépatomégalie, taux des transaminases, données de la PBF si elle a été pratiquée), enfin les signes pulmonaires.
- ③ Le tableau n° 4 regroupe :
 - d'une part les résultats du bilan biologique, en particulier $vs > 30 \%$, Hyperleucocytose > 10.000 avec polynucléose neutrophile $> 75 \%$ et éosinophile $> 5 \%$, existence d'une hyper α_2 globulinémie $> 10 \%$ et d'une hyper γ globulinémie $> 20 \%$, résultats des tests de latex, Waaler Rose, cellules LE, Anticorps antinucléaires, Anticorps antimuscles lisses, enfin dosage des complexes immuns circulants quand il a été pratiqué (sinon indiqué NT),
 - d'autre part, ont été notés les critères cliniques et/ou artériographiques et/ou histologiques avec le lieu du prélèvement, qui ont permis de porter avec certitude le diagnostic de PAN.
- ④ Le tableau n° 5 relate les résultats de :
 - a - la recherche dans le sérum des marqueurs des virus de l'hépatite : HBs, anti HBs, anti HBc, HB e , anti HB e pour le virus B par dosage radio immunologique, Ag NANB spécificité e_3 , Ac NANB pour le virus non A non B par immunodiffusion,
 - b - la recherche des marqueurs dans le foie quand elle a été réalisée,
 - c - la recherche des virus en microscopie électronique quand elle a été possible.

⑤ Le tableau n° 6 retrace :

- d'une part, l'évolution de la maladie : durée, type évolutif (aigu, subaigu, chronique) et l'état actuel : décès, guérison, rechute, stabilisation.

- d'autre part, le traitement qui a été mis en route : corticothérapie immunosuppresseurs (endoxan ou imurel), plasmaphérèses, ou autre.

Nom	Age	Sexe	Antéc.	Expos.	Mode début	Signes Généraux		
						Ø	Amaig.	Alt. E6
GIR. A	62	M	sinusite	femme porteur HB5	Ø douleurs	+	+	+
LAB. L	59	M	0	contact hépatite	Ø douleurs	+	+	+
DAL. J	34	M	0	contact hépatite	Ø douleurs	+	+	+
BRU. M	64	F	0	0	Ø douleurs	+	+	+
JOR...	68	M	0	0	Ø douleurs	+	+	+
RIC...	34	M	brucellose	0	Ø douleurs	+	+	+
POU...	57	M	asthme	injections	Ø PN	+	+	+
DUM...	62	M	0	chirurgien	Ø PN	+	+	+
SEA...	51	M	bacillose	injections	PN	+	+	+
DEL...	30	M	sinusite urticaire	femme hépatite	Ø douleurs	+	+	+
LOM...	48	F	0	0	Ø douleurs	+	+	+
BRA...	58	M	0	transfusions	Ø douleurs	+	+	+
TIX...	55	M	allergie	0	Ø douleurs	+	0	+
MIC...	60	M	0	transfusions	PN	0	+	0
GAS...	45	M	0	0	Ø douleurs	+	+	+
GNE..	53	F	0	0	Ø douleurs	+	+	+
CAV	66	F	eczéma asthme	0	Ø douleurs	+	0	+
FLO	69	F	0	0	Ø douleurs	+	+	+
VER D.	37	M	asthme	0	Ø douleurs	+	+	+
STA	39	M	RAA	Femme hépatite	Ø douleurs	+	+	+
MAU	20	M	vaccin	injections	E néphrotique	+	+	+
LEM	38	M	urticaire	injections	Ø douleurs	+	+	+
MAR	34	M	0	transfusion	Ø douleurs	+	+	+
POI	39	F	0	0	Ø douleurs	+	+	+
SPI	70	M	0	0	PN	+	+	+
VER. G.	65	M	bacillose HTA	transfusion	Raynaud	+	0	+
THO	50	M	0	0	Ø douleurs	+	+	+

Nom	Age	Sexe	Antéc.	Expos.	Mode début	Signes Généraux		
						Ø	Amaig.	Alt.E6
DUM.	65	M	0	0	Ø douleurs	+	+	+
HAM	42	M	bacillose	0	Ø douleurs	+	+	+
LAC.	27	F	hépatite	médicale	Ø douleurs	+	+	+
TOR.	58	M	asthme	0	Ø douleurs	+	+	+
THO.	37	M	0	0	Ø douleurs	+	+	+
CAM.	30	M	urticaire	0	Ø Ins. cardiaque	+	+	+
MIC.	37	M	0	0	Ø P. Névrite	+	+	+
ABO.	63	M	0	0	Ø Purpura	+	+	+
GUB.	52	M	rhinite	0	Ø	+	+	+
POR.	63	M	asthme	0	Appendicite	+	+	+
AIS.	41	M	asthme	0	Ø douleurs	+	+	+
AUS.	58	M	infarctus	paludisme	Ø douleurs	+	+	+
BET.	46	M	0	0	Ø douleurs	+	+	+
BOT.	51	F	asthme	0	Ø douleurs	+	+	+
BOV.	62	M	0	0	alt. état G	+	+	+
CHO.	30	F	asthme RAA	0	Ø douleurs	+	+	+
DES.	57	M	brucellose	0	Ø P. Névrite	+	+	+
FRO.	62	M	PCE	0	Ø douleurs	+	+	+
MAR	42	M	hépatite	0	myalgies	-	-	-
BEN	32	M	0	0	pancréatite A	-	-	-
CAC.	17	M	rhinite	0	Ø douleurs	+	+	+
CHA.	68	F	albuminurie	0	Ø bulles	+	+	+
JUS.	20	F	hépatite	0	Ø douleurs	+	+	+
LIE.	73	M	HTA	0	Ø Purpura	+	+	+
MAI	33	F	0	0	Ø douleurs	-	-	-
MOL.	56	M	Angor	0	douleurs abdo	+	+	+
MON.	57	F	bacillose HTA	0	Ins. Rén. A	+	+	+

[illegible]

TABLEAU n° 2 a

°	Ar- thralgies	Myalgies	Signes Cutanés	Signes Neuro		Signes Rénaux		
				Périph.	Centraux	Alb.	Addis.	Δ Rénal
	++	++	urticaire bulles	polynévrite	hémiplégie	+	+	ξnéphrotique
	+	+	nodules	0	0	+	+	glomérulo N
	+	+	nodules	PN	0	+	+	glomérulo N
	+	+	0	PN	0	0	0	0
	+	0	0	PN	0	+	+	glomérulo NA
	+	+	urticaire	0	Epil. géné.	0	0	N
	+	+	0	PN	0	0	0	N
	0	0	0	PN	0	+	+	glomérulo N
	+	+	nodules	PN	0	+	+	glomérulo N
	+	+	0	0	0	+	+	ξnéphrotique
	+	+	0	PN	0	0	0	N
	+	+	0	PN	Amaurose	0	0	N
	+	+	nodules Raynaud	PN	hémiplégie	0	0	N
	0	+	0	PN	hémiplégie	+	+	glomérulo N
	+	+	0	PN	0	+	+	glomérulo N
	+	+	bulles purpura	0	0	0	0	N
	+	+	nodules	0	0	0	0	N
	0	0	0	0	0	0	0	N
	0	0	nodules	PN	0	0	0	0
	+	+	purpura	PN	0	+	0	N
	+	+	urticaire	multinévrite	0	+	+	ξnéphrotique
	+	+	0	PN	0	+	0	N
	+	0	0	PN	0	+	+	N
	+	+	0	0	0	0	0	N
	0	0	0	PN	0	0	0	N
	+	0	Raynaud	PN	0	0	0	N
	0	0	0	PN	0	0	0	Ins. Rén.

TABLEAU n° 2 b

°	Ar- thralgies	Myalgies	Signes Cutanés	Signes Neuro		Signes Rénaux		
				Périph.	Centraux	Alb.	Addis.	Δ Rénal
8	+	+	érythème nodules	-	-	+	-	Ins. RnC
9	+	+	purpura Raynaud	PN	-	-	-	-
0	+	+	urticaire	PN	épilepsie	-	-	-
1	+	+	livedo	PN	-	-	-	Ins. RnA
2	+	+	-	-	-	-	-	-
3	+	+	-	PN	-	+	-	Ins. Rn C
4	+	+	-	PN	HTIC épilepsie	-	-	-
5	+	+	purpura	PN	-	+	+	-
6	+	+	-	PN	-	+	+	Ins. RnC
7	+	+	purpura	multinévrite	-	+	-	-
8	+	+	-	-	-	-	-	-
9	+	+	purpura	PN	-	+	+	-
0	+	+	purpura	PN	-	+	+	G. N.
1	+	+	livedo	PN	-	-	+	-
2	+	+	-	-	-	+	+	Ins. RnC
3	+	+	exanthème	PN	-	-	-	-
4	+	+	purpura Raynaud	PN	-	-	-	-
5	+	+	purpura Raynaud livedo	PN	-	-	-	-
6	+	+	nodule zona	PN	paralysie récurrente	-	-	-
7	-	-	exanthème	-	-	+	+	G. N.
8	+	+	nodule	PN	-	-	-	-
9	+	+	urticaire purpura Raynaud	PN	-	+	-	-
0	+	+	livedo nodules	-	-	-	+	-
1	+	+	purpura	PN	-	-	-	Ins. RnC
2	+	+	Nouures livedo	-	-	-	-	-
3	+	+	-	PN	-	+	-	-
4	+	+	-	PN	-	+	+	-

TABLEAU n° 2 c

n°	Ar- thralgies	Myalgies	Signes Cutanés	Signes Neuro		Signes Rénaux		
				Périph.	Centraux	Alb.	Addis.	Δ Rénal
5	+	+	purpura	PN	-	-	+	-
6	+	+	purpura	P. Névrite	HTIC convulsions	+	+	ξ Néph.
7	+	+	lupus nouures	PN	-	-	-	-
8	+	+	purpura	PN	-	-	+	Ins. RnC
9	+	+	purpura	-	encéphalo pathie HT	+	+	Ins. RnC
0	+	+	érythème	PN	-	+	-	-
1	+	+	purpura	PN	-	-	+	-
2	+	+	livedo purpura Raynaud	PN	-	-	-	-
3	-	-	-	-	paralysie faciale	+	+	-
4	+	+	livedo nouures	PN	-	-	-	-
5	+	+	livedo nodules	-	-	-	+	-
6	+	+	érythème	-	-	+	+	GNE
7	+	+	-	PN	-	-	-	-
8	+	+	-	-	-	-	-	-
9	+	+	nodules	PN	épilepsie hémiparésie	-	-	-
0	+	+	érythème nodules	PN	-	-	-	-
1	+	+	purpura	PN	-	+	+	Ins. RnC
2	+	+	Raynaud	-	encéphalo pathie HT	+	+	GN
3	+	+	-	PN	hémiplégie	-	-	-
4	+	+	-	PN	-	-	-	-
5	+	+	-	multinévrite	-	-	+	-
6	+	+	-	PN	-	-	-	-
7	+	+	Raynaud	PN	hémiparésie	-	-	-
8	+	+	purpura	PN	-	+	-	-
9								
0								
1								

TABLEAU n° 3a

	Signes cardiovasculaires		Signes Digestifs		Signes hépatiques				Signes Pulmonaires
	H. T. A.	Autres	crise doul.abdo	local	ictère	hépato mégalie	transa	P. B. F.	
	+	Ins. card.	+	diffuse	0	+	X 2	HCP	0
2	+	Ins. card.	0	0	+	+	X 2	N	0
3	+	Ins. card.	+	diffuse	0	+	X 2	HCP	0
4	+	0	+	diffuse	0	0	N	N	0
5	0	Ins. card.	+	cholécystite	+	+	N	HCP	0
6	+	0	+	0	0	+	X 6	N	0
7	0	0	0	0	0	0	N	N	0
8	0	Ins. card.	chirurgie	ulcère perforé	0	+	N	NT	0
9	0	Ins. card.	+	entérite	0	+	X 2	HCA	bacillose
0	++	Ins. card.	0	0	0	+	X 3	HCP	0
1	0	0	0	entérite	0	+	X 2	HCP	0
2	0	0	0	0	0	+	N	NT	0
3	0	0	0	0	0	+	N	N	0
4	0	Ins. card.	+	ulcère	0	+	N	HCP	0
5	0	0	0	0	0	+	X 3	HCP	pleurésie
6	0	0	+	0	0	+	N	HCP	pleurésie
7	+	Ins. card.	0	0	0	+	X 10	HCP	0
8	+	0	+	vésicule	+	+	X 5	N	0
9	+	0	0	0	0	+	X 2	N	pneumonie
0	+	Ins. card.	+	péritonite	0	+	X 10	HCP	0
1	+	Ins. card.	0	0	0	+	N	N	0
2	0	0	0	0	0	0	X 5	HCA	0
3	+	0	0	0	0	+	N	NT	0
4	+	0	0	0	0	+	X 2	NT	0
5	0	0	0	0	0	+	N	HCP	0
6	0	nécrose digitale	0	0	+	+	X 10	NT	néopoumon
7	+	0	0	0	0	0	N	N	0

N : normal

HCP : hépatite chronique persistante

HCA : hépatite chronique active

NT : non réalisée

TABLEAU n° 3 b

	Signes cardiovasculaires		Signes Digestifs		Signes hépatiques				Signes Pulmonaires
	H. T. A.	Autres	crise doul.abdo	local	ictère	hépatomégalie	transa	P. B. F.	
8	-	Ins. card.A	-	-	-	-	X 2	NT	pneumopathie
9	-	-	-	-	-	-	X 2	HCP	-
0	+	Ins. card.A	+	gynéco	-	+	X 2	HCP	-
1	+	Ins. card.A	+	ulcère	-	-	X 5	NT	-
2	+	-	+	appendicite	-	+	X 5	HCP	-
3	+	Ins. card A	+	ulcère	-	-	X 2	NT	infiltrat pleurésie
4	-	Ins. card.A	+	ulcère perforé	-	-	N	NT	-
5	-	-	-	-	-	+	N	N	-
6	+	-	-	-	-	-	X 3	NT	pleurésie pneumothorax
7	-	phlébite	+	appendicite	-	+	X 2	NT	-
8	-	-	-	-	-	-	N	NT	infiltrat
9	+	-	-	-	-	-	N	NT	-
0	-	-	-	-	-	+	N	N	infiltrat
1	-	-	-	-	-	-	N	NT	-
2	-	-	-	-	-	+	X 3	NT	-
3	-	-	-	-	-	+	N	NT	infiltrat
4	-	-	-	-	-	-	X 2	NT	-
5	-	gangrène	+	péritonite	-	+	N	NT	-
6	-	-	+	orchite	-	-	N	N	infiltrat
7	-	-	+	pancréatite ulcère	-	+	N	NT	infiltrat
8	-	-	+	dysphagie	-	+	N	NT	-
9	+	OAP	+	-	-	-	N	NT	-
0	-	-	-	-	-	-	N	NT	-
1	-	phlébite	-	-	-	-	N	NT	-
2	-	phlébite	-	-	-	-	N	NT	-
3	+	Nécrose	+	-	-	-	N	NT	infiltrat
4	+	-	-	-	-	+	X 5	NT	-

[illegible]

SIGNES BIOLOGIQUES											C I C	Δ de certitude			
VS	Leu coy tes	PN	Eosino	α^2	$\alpha\gamma$	Latex	Waa- ler Rose	ϕ LE	ACAN	AML AMch		Histo	Organe	Artério	Cli- nique
>30	>10 000	>75 %	>5 %	>10	20										
135	-	-	+8	+	+	-	-	-	-	-	NT	+	muscle	Compati- ble	+
50	+	+	-	+	+	$\frac{1}{1280}$	-	-	$\frac{1}{1024}$	-	+	+	muscle		+
100	+	-	+14	-	+	-	-	-	-	-	+	-	P. R. M.	Typique	+
70	+	+	-	+	+	$\frac{1}{1600}$	-	-	-	+	+	-	P	NT	+
53	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	Rein	Typique	+
65	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	NT	+	Muscle	NT	+
51	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	NT	+	Muscle	NT	+
63	+	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	P. M. N. F.	Typique	+
55	+	+	-	-	+	$\frac{1}{160}$	-	-	-	-	+	+	Rein	Typique	+
60	+	-	+25	+	+	-	-	-	-	-	+	+	Muscle	NT	+
45	+	-	+45	+	+	-	-	-	-	-	NT	-	Muscle	Typique	+
70	+	-	+7	-	-	$\frac{1}{2560}$	-	-	-	-	+	NT	NT	NT	+
137	-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	+	P. M.	Normale	+
40	+	-	+45	+	+	-	-	-	-	-	NT	NT	NT	Compati- ble	+
60	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	Rein	Typique	+
40	+	-	+70	+	+	-	-	-	-	-	NT	-	Peau	Typique	+
45	-	+	-	-	-	$\frac{1}{6400}$	-	-	+	-	NT	+	Muscle	NT	+
110	+	+	+11	+	+	$\frac{1}{800}$	+	-	+	-	NT	NT	NT	NT	+
50	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	NT	+	Muscle	Normale	+
55	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	NT	-	P. R.	Compati- ble	+
56	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	NT	+	Peau	Normale	+
165	+	+	-	+	-	$\frac{1}{800}$	-	-	-	+	+	+	F. R.	NT	+
60	-	-	+11	+	+	-	-	-	-	-	NT	+	Peau	Compati- ble	+
50	-	-	+47	+	+	$\frac{1}{80}$	-	-	-	-	+	+	Muscle	N	+
123	+	-	-	+	+	$\frac{1}{400}$	-	-	-	-	+	+	Peau	NT	+
90	-	-	+10	+	+	-	-	-	-	-	+	-	Muscle	NT	+
65	+	+	-	+	-	$\frac{1}{160}$	-	-	-	-	+	+	M. R.	Typique	+

* P = peau ; R = rein ; M = muscle ; N = nerf ; F = foie



* = peau ; R = rein ; M = muscle ; N = nerf ; F = foie

Marqueurs des Virus de l'Hépatite

TABLEAU 5 c

[illegible]

TABLEAU n° 6 a

	Evolution			T M T				
	Durée	Type	Etat actuel	Corticoïdes	Immuno supprimeurs		PlP(plasma phérèses)	Autre
					Endoxan	IM(imurel)		
	22	Sub. Aigu	DC	+	0	+	0	0
	15	Sub. A	DC	+	0	0	0	0
	42	Sub. A	DC	+	chloraminophène		0	0
	77	chronique	DC	+	0	0	0	0
	13	Sub. A	DC	0	0	0	0	0
	60	stabilisation	guérison	+	0	0	0	0
	20	Sub. A	DC	+	0	0	0	0
	12	Sub. A	DC	0	0	0	0	0
	13	Sub. A	DC	+	+	+ puis	0	0
	72	chronique	rechutes	+	0	+	0	0
	72	chronique	rechutes	+	0	+	0	0
	16	Sub. A	DC	+	0	0	0	0
	60	stabilisation	guérison	+	0	0	0	0
	10	Sub. A	DC	+	0	0	0	0
	10	Sub. A	DC	+	0	0	0	0
	27	chronique	rechutes	+	0	0	0	0
	10	Sub. A	DC	+	0	0	0	0
	36	stabilisation	guérison	+	0	0	0	0
	36	stabilisation	guérison	+	0	0	0	0
	5	Aigu	DC	+	0	0	0	0
	4	Aigu	DC	+	0	0	0	EERn
	60	Sub. Aigu	guérison	0	0	0	0	B. C. G.
	10	Sub. Aigu	DC	+	0	0	0	0
	60	stabilisation	guérison	+	0	+	0	0
	18	Sub. Aigu	DC	+	0	0	0	0
	12	Sub. Aigu	DC	+	0	0	0	0
	36	chronique	rechutes	+	0	0	0	0
	EERn : épuration extra rénales							

TABLEAU n° 6 b

N°	Evolution			T M T				
	Durée	Type	Etat actuel	Corticoïdes	Immuno supprimeurs		PIP(plasma phérèses)	Autre
					Endoxan	IM(imurel)		
28	2	Aigu	DC	+	0	+	0	0
29	24	chronique	rechutes	+	+	0	+	γ glob.
30	9	Sub. A	DC	+	+	0	+	γ glob.
31	6	Sub. A	DC	+	0	+	+	0
32	60	chronique	rechutes	+	0	+	0	0
33	2	Aigu	DC	+	0	0	0	EERn
34	9	Sub. A	DC	+	0	0	0	0
35	24	stabilisation	en cours	+	0	0	0	0
36	9	stabilisation	en cours	+	0	+	0	EERn
37	36	chronique	?	+	0	0	0	0
38	12	stabilisation	?	+	0	0	0	0
39	16	stabilisation	en cours	+	0	0	0	0
40	9	stabilisation	en cours	+	+	0	+	γ glob.
41	60	chronique	rechutes	+	0	0	0	0
42	36	stabilisation	guérison	+	0	+	0	0
43	48	stabilisation	guérison	+	0	0	0	0
44	60	stabilisation	guérison	+	+	0	0	0
45	4	Sub. A	DC	+	0	0	0	0
46	96	chronique	rechutes	+	0	+	+	0
47	12	stabilisation	en cours	+	0	0	0	0
48	9	stabilisation	en cours	+	0	0	+	0
49	1	Aigu	DC	+	+	0	0	0
50	60	chronique	rechutes	+	0	+	0	0
51	60	chronique	rechutes	+	0	+	0	0
52	12	stabilisation	en cours	+	0	0	0	0
53	48	chronique	rechutes	+	0	+	0	0
54	4	Sub. A	DC	+	+	0	+	EERn

TABLEAU n° 6 c

	Evolution			T M T				
	Durée	Type	Etat actuel	Corticoïdes	Immuno suppresseurs		PlP(plasma phérèses)	Autre
					Endoxan	IM(imurel)		
5	4	Aigu	DC	+	0	0	+	0
6	22	Sub. A	DC	+	0	0	0	0
7	24	stabilisation	en cours	0	0	0	0	0
8	40	chronique	rechutes	+	0	+	0	0
9	16	stabilisation	en cours	+	+	0	+	Y glob.
0	36	stabilisation	en cours	+	0	0	0	0
1	6	stabilisation	en cours	+	0	0	0	0
2	6	stabilisation	en cours	+	0	0	0	0
3	60	chronique	rechutes	+	0	+	0	0
4	3	stabilisation	en cours	+	0	0	0	0
5	84	chronique	DC	+	chloraminophène		0	0
6	3	Sub. A	DC	+	0	0	0	0
7	36	stabilisation	en cours	+	0	0	0	0
8	18	stabilisation	en cours	+	0	0	0	0
9	40	stabilisation	guérison	+	0	0	0	0
0	96	stabilisation	guérison	+	+	0	0	0
1	12	Sub. A	DC	+	0	+	0	EERn
2	12	stabilisation	en cours	+	0	+	0	0
3	24	stabilisation	en cours	+	0	0	0	0
4	36	stabilisation	guérison	+	0	0	0	0
5	2	Aigu	DC	+	0	0	0	0
6	36	stabilisation	guérison	+	0	0	0	0
7	18	chronique	rechutes	+	+	0	+	Y glob.
8	7	stabilisation	en cours	+	0	0	0	0
9								
0								
1								

IV. ETUDE SYNTHETIQUE . -

A - CLINIQUE

1) Age et sexe -

- . 54 des 78 cas sont des hommes, soit 69 % des cas.

La moyenne d'âge chez l'homme est de 48,5 ans avec des extrêmes allant de 17 à 73 ans, la maladie étant rare avant 30 ans et après 70 ans, et présente un maximum de fréquence entre 30 et 40 ans, et entre 50 et 60 ans.

- . 24 des 78 cas sont des femmes, la moyenne d'âge étant de 47 ans avec des extrêmes allant de 17 à 77 ans, la maladie se voyant avec une fréquence comparable dans toutes les tranches d'âge allant de 20 à 70 ans.
- . la moyenne d'âge globale se situe à 48 ans.

TABLEAU A.

TABLEAU A.		20 ans	30 ans	40 ans	50 ans	60 ans	70 ans		
♀		1	4	3	4	6	4	2	total 24
♂		1	1	15	10	14	11	2	total 54
total		2	5	18	14	20	15	4	78
									78

tableau : Répartition des 78 cas de PAN selon l'âge et le sexe.

2) Mode de début -

- les premiers signes de la maladie sont représentés dans les 2/3 des cas par l'association d'une température avec des arthromyalgies (52 cas).
- les autres manifestations révélatrices sont représentées par :
 - . une polynévrite associée ou non à de la température (9 cas),
 - . des signes cutanés (5 cas) : purpura, bulles, nodules, livedo,
 - . des douleurs abdominales (5 cas) : pancréatite (2), appendicite (2), hématome sous capsulaire spontané,
 - . une HTA dans 2 cas, avec encéphalopathie hypertensive,
 - . un syndrome néphrotique dans 2 cas,
 - . une insuffisance rénale aigüe dans 1 cas,
 - . une insuffisance cardiaque dans 1 cas,
 - . une crise d'épilepsie dans 1 cas.

.../...

3) Antécédents -

+ dans 29 cas (37 %), aucun antécédent n'est noté.

+ dans 49 cas, on retient des antécédents variés, parfois multiples :

a) infectieux dans 13 cas : bacillose (6 fois) ; RAA (4 fois) ; brucellose (2 fois); sarcoïdose (1 fois).

b) allergiques dans 23 cas, et en particulier asthmatiques chez 12 malades.

c) dans 6 cas, on retient des antécédents d'hépatite virale.

d) ailleurs, on a retenu 6 fois une HTA préexistante, 2 fois une maladie rhumatoïde, 1 fois un syndrome de Sheehan, 1 fois une nécrose myocardique, 1 fois un angor.

4) Exposition -

. Chez 19 malades (25 %), nous avons retrouvé des antécédents de transfusions sanguines, de contact avec un sujet porteur d'un virus de l'hépatite, d'infections parentérales.

. Il nous a semblé noter une fréquence particulière de la maladie chez les travailleurs de la terre et les habitants des campagnes, mais cette notion serait à vérifier par des études plus précises.

5) Signes généraux -

. Représentés par une température, une asthénie, un amaigrissement, une atteinte de l'état général, ils sont présents dans la grande majorité des cas.

La température et l'atteinte de l'état général sont notés dans 72 cas sur 78, soit 92 % des cas.

6) Manifestations symptomatiques -

a) les arthromyalgies sont retrouvées avec une grande fréquence, les arthralgies étant notées dans 70 cas (89 %) et les myalgies dans 68 cas (87 %).

b) les signes neurologiques

- périphériques, à type de polynévrites ou de multinévrites, sont notés dans 58 cas (74 %).

- centraux ont été observés dans 13 cas (16 %), à type d'hémi-parésie transitoire dans 6 cas, de convulsions dans 4 cas, de paralysie nerveuse régressive dans 3 cas (facial, récurrent, oculomoteur).

.../...

c) Les signes rénaux

- 33 malades ont présenté une albuminurie (42 %).
- 31 malades ont eu un compte d'Addis perturbé avec hématurie microscopie (39 %) et dans 10 cas, la ponction biopsie rénale a diagnostiqué une glomérulonéphrite.
- dans 9 cas, a été porté le diagnostic d'insuffisance rénale chronique, et 5 patients ont bénéficié d'une épuration extra rénale régulière.
- dans 2 cas, est survenue une insuffisance rénale aiguë, qui a été révélatrice de la maladie dans 1 cas.

d) Les signes cardiovasculaires

- l'HTA est présentée dans 32 cas (41 %), et réalise dans 2 cas une encéphalopathie hypertensive inaugurale.
- une insuffisance cardiaque, souvent terminale, est trouvée dans 18 cas (23 %).
- par ailleurs, sont notés des phlébites dans 4 cas, 3 cas de nécrose des extrémités avec gangrène conduisant à l'amputation, 2 cas d'artérite chronique des membres inférieurs, 1 cas d'oblitération artérielle aiguë d'un membre, 1 nécrose myocardique, 1 myocardiopéricardite.

e) Les signes cutanés

- sont absents chez 28 malades.
- sont notés dans 50 observations (64 %) ; volontiers multiples, ils sont représentés par : un purpura (18 cas), des nouures et nodules sous-cutanés (16 cas), un syndrome de Raynaud (12 cas), un livedo racemose ou réticularis (8 cas), un exanthème banal (7 cas), une poussée d'urticaire, volontiers récidivante (5 cas), une éruption bulleuse (2 cas).

f) Les signes digestifs sont présents 30 fois (38 %).

et l'on a noté :

- un syndrome abdominal aigu dans 12 cas, avec 8 péritonites, 2 appendicites, 2 pancréatites, ayant entraîné le décès dans 7 cas.
- une cholécystite dans 3 cas, un ulcère dans 3 cas, une orchite dans 1 cas.
- des douleurs abdominales vagues et mal systématisées dans 11 cas.

g) Les signes hépatiques

- Un ictère n'est noté que 4 fois, alors qu'une hépatomégalie est retrouvée dans 37 cas (47 %).
- Si les transaminases sont normales dans 48 cas ; dans 30 cas, elles sont pathologiques, (38 %), à des valeurs comprises entre 2 et 10 fois la normale, en moyenne 3,4 fois la valeur normale.
- Une PBF a été réalisée 35 fois (44 % des cas) et a permis de noter 16 fois un aspect histologique d'hépatite chronique persistante, 2 fois un aspect d'hépatite chronique active, et elle était normale dans 17 cas.

h) Les signes pulmonaires

Sont présents dans 17 cas : 11 fois il s'agit de manifestations parenchymateuses à type d'infiltrats labiles, 4 fois de pleurésie sérofibrineuse, 2 fois de pneumo thorax.

TABEAU B.TABEAU SYNTHETIQUE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES

des 78 CAS de PAN

	Nombre de cas	Fréquence
Signes généraux	72	92 %
Arthralgies	70	89 %
Myalgies	68	87 %
Polynévrites	58	74 %
Signes neurologiques centraux	13	16 %
Albuminurie	33	42 %
Hématurie	31	39 %
H T A	32	41 %
Insuffisance cardiaque	18	23 %
Signes cutanés	50	64 %
Douleurs abdominales	30	38 %
Signes hépatiques	30	38 %
Signes pulmonaires	17	21 %

B - SIGNES BIOLOGIQUES

- a) La vitesse de sédimentation est supérieure à 30 mm dans 74 cas, avec des valeurs extrêmes de 5 à 165 et une valeur moyenne de 62 mm.
- b) La leucocytose est supérieure à 10.000 dans 62 cas, avec des valeurs moyennes comprises entre 10 et 15.000.
- c) La polynucléose neutrophile est supérieure à 75 % dans 39 cas ; soit la moitié des cas observés.
- d) L'éosinophilie supérieure à 5 % est trouvée dans 32 cas, avec des extrêmes allant de 6 à 70 % et une valeur moyenne de 22 %.
- e) L'élévation des α 2 globulines au-dessus de 10 % a été constatée dans 53 cas.
- f) L'élévation des γ globulines au-dessus de 20 % a été observée dans 52 cas.
- g) La positivité du test au latex a été trouvée à 15 reprises, alors que le test de Waaler Rose n'est positif que dans 1 seul cas.
- h) Le dosage des anticorps antinucléaires est positif dans 11 cas, alors que la recherche de cellules LE a toujours été négative.
- i) Enfin, le dosage des complexes immuns circulants n'a été réalisé que dans 28 cas. Il n'est négatif que dans 2 cas.

TABLEAU C.

TABLEAU RECAPITULATIF DES 78 CAS DE PAN

	Nombre de cas	Pourcentage
vs > 30 mm	74	95 %
Leucocytose > 10.000	62	79 %
Polynucléose > 75 %	39	50 %
Eosinophilie > 5 %	32	41 %
α 2 globulines > 10 %	53	68 %
γ globulines > 20 %	52	67 %
Latex	15	19 %
Waaler Rose	1	1,2 %
Cellules LE	0	0
A C A N	11	14 %
C I C > 0	26 / 28	93 %

C - ETUDE DES MARQUEURS VIRAUX

- Les 27 premiers cas décrits par le Pr. TREPO en 77, ont tous un Ag HB_S positif dans le sérum, associé à un Ac anti HBc.
- Les 51 cas consécutifs que nous avons étudiés nous ont permis de constater :

1) Dans 8 cas, la présence d'un Ag HB_S positif.

- la recherche d'Ac anti HBc faite 4 fois et a été positive 4 fois,
- la recherche du marqueur e effectuée 3 fois et a été positive 2 fois pour l'antigène et 1 fois pour l'anticorps,
- dans 1 cas (n° 28), HB_S ⊕ , Ac Anti HBc ⊕ , a été trouvé un Ac anti non A non B.

2) Dans 43 cas, la recherche d'HB_S a été négative :

- + dans 4 cas, un autre marqueur du virus B a été mis en évidence : AC anti HB_S et /ou AC anti HBc (cas n° 35. 37. 66. 72).
- + dans 26 cas, l'antigène non A non B a été trouvé, et il était associé 10 fois à une spécificité e₃.

Parmi ces 26 cas, un marqueur du virus B lui était associé dans 5 cas :
2 fois AC anti HBc isolé, et 3 fois AC anti HBc associé à l'AC anti HB_S.

Dans un autre cas, on a pu assister à la séroconversion Ag NANB → AC NANB sur des sérums prélevés à deux mois d'intervalle (cas n° 40).

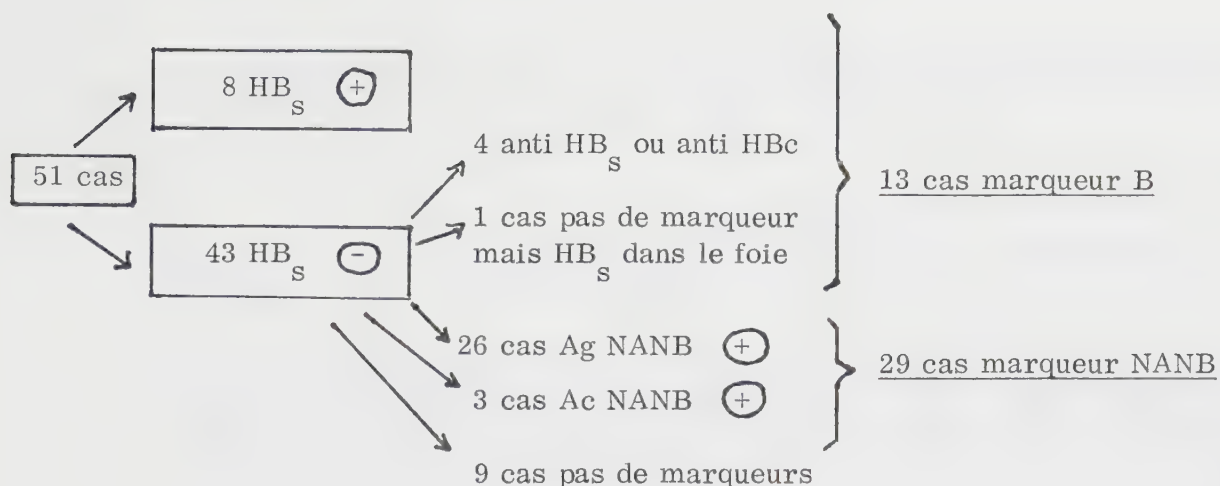
- + dans 3 cas, l'AC non A non B a été mis en évidence (cas n° 36, 61, 62), dont 1 cas possédait également un AC anti HBc et un AC anti HB_S (cas n° 36).
- + dans 3 cas, aucun marqueur du VHB ou du VH NANB n'a pu être retrouvé après étude systématique (cas n° 63. 65. 67).
- + dans 7 cas enfin, il n'y a pas de marqueur du VHB, mais la recherche du VH NANB n'a pu être réalisée. Dans un de ces cas, cependant, (n° 71), l'Ag HB_S a été mis en évidence dans le foie.

Ainsi la recherche des marqueurs du virus B et du virus non A non B est positive dans 42 cas sur 51, et peut être résumée dans le tableau suivant :

.../...

TABLEAU D.

Tableau : Recherche des marqueurs des virus de l'hépatite dans 51 cas.



Ainsi dans 13 cas, un marqueur du virus B est retrouvé chez un sujet porteur d'une PAN, et dans 29 cas un marqueur du virus non A non B.

Dans 9 cas seulement, aucun marqueur viral n'a été trouvé, mais dans 6 de ces 9 cas, la recherche de l'Ag et de l'Ac non A non B n'a malheureusement pas été possible.

Au niveau du foie, la recherche d'un marqueur antigénique en immunofluorescence a été réalisée 5 fois :

- l'Ag NANB n'a été cherché que dans un seul cas (cas n° 64), confirmant la découverte qui avait été faite dans le sérum.
- dans un autre cas (cas n° 55), la recherche de marqueurs du virus B a été négative.
- dans 3 cas, cette recherche a été positive :
 - . cas n° 71 où les hépatocytes contenaient de l'HB_s, alors qu'il n'existait aucun marqueur sérique du VHB.
 - . cas n° 29 où les hépatocytes contenaient de l'HB_s et de l'HBc et où l'Ag HB_s était positif dans le sérum.
 - . cas n° 59 où les hépatocytes contenaient de l'HB_s, de l'HBc et de l'HBc et où dans le sérum existaient un Ac anti HB_s, un Ac anti HBc, mais aussi un Ag NANB, posant un problème d'interprétation difficile.

D - CRITERES DIAGNOSTIQUES

Le diagnostic de périartérite noueuse a été porté dans nos 78 cas sur des critères histologiques et /ou, artériographiques, et /ou cliniques.

- dans 5 cas, il y a une concordance parfaite histologique, artériographique et clinique.
- dans 46 cas, une preuve histologique est venue confirmer une suspicion clinique ; l'artériographie n'a été pratiquée que dans 9 cas. Dans 6 cas, elle a été considérée comme normale, dans 3 cas comme compatible avec le diagnostic de PAN sans être typique de la maladie.
- dans 13 cas, une artériographie typique de la maladie est venue confirmer une suspicion clinique, la confirmation histologique étant négative 12 fois et n'ayant pas été cherchée dans les 2 autres cas.
- dans 14 cas, le diagnostic a été posé sur des critères uniquement cliniques. Du point de vue histologique, le prélèvement était normal 10 fois, et n'a pas été réalisé dans 4 cas. Du point de vue radiographique, l'artériographie a été réalisée dans 5 cas, elle n'était jamais normale mais était compatible avec le diagnostic de PAN sans être caractéristique.

Ainsi l'étude histologique de la maladie a-t-elle été pratiquée dans 72 des 78 observations, et a permis de confirmer le diagnostic dans 51 cas, soit 71 % des cas. L'étude artériographique a été réalisée dans 32 cas, et était caractéristique de la maladie dans 18 cas, soit 56 % des cas.

TABEAU E.

	histologique	artériographie
Nombre de cas testés	72	32
% de positivité	71 %	56 %

Tableau : arguments paracliniques pour le diagnostic de 78 cas de PAN.

La confirmation histologique a été obtenue 36 fois au niveau musculaire, 8 fois au niveau cutané, 6 fois au niveau rénal, 2 fois au niveau hépatique, vésiculaire et ganglionnaire, 1 fois au niveau nerveux.

.../...

TABLEAU F.CRITERES DIAGNOSTIQUES DANS 78 CAS DE PAN

<u>Confirmation</u>	<u>Nombre de cas</u>	<u>Pourcentage</u>
histo - artério - clinique	5	6,5 %
histo - clinique	46	59 %
artério - clinique	13	16,5 %
clinique seule	14	18 %

E - EVOLUTION

L'étude des modalités évolutives des 78 cas de PAN permet de constater :

- que le décès est survenu dans 31 cas (40 %), avec des modalités évolutives variables :
 - . décès survenu moins de 6 mois après la découverte de la maladie : 10 cas.
 - . décès survenu dans un délai inférieur à 2 ans : 20 cas.
 - . décès survenu dans un délai supérieur à 2 ans : 1 cas.
- que la guérison, constatée au moins 3 ans après le début de la maladie et ayant permis l'arrêt de tout traitement, est obtenue dans 13 cas, avec un recul allant de 3 à 8 ans.
- qu'une évolution favorable est en cours sous traitement ou avec un recul insuffisant pour que l'on puisse évoquer la guérison dans 18 cas.
- qu'une évolution sur un mode chronique avec rechutes est notée dans 14 cas.
- Enfin, 2 malades ont été perdus de vue.

F - T R A I T E M E N T

1) 4 malades ne bénéficièrent pas de la corticothérapie.

Parmi eux, 2 décédèrent rapidement (12 mois), 1 autre est considéré comme guéri avec un recul de 7 ans sans rechutes, 1 dernier présente actuellement une évolution spontanément favorable avec un recul de 2 ans (cas n° 57).

2) 45 malades bénéficièrent d'une corticothérapie isolée et l'évolution a été la suivante :

- 19 décès, avec une moyenne de survie de 13,3 mois
- 8 guérisons avec un recul moyen de 44 mois,
- 13 malades sont stabilisés par le traitement avec un recul moyen de 16 mois,
- 3 malades présentent une évolution chronique à rechutes avec un recul moyen de 41 mois,
- 2 malades ont été perdus de vue.

Parmi ces 45 malades, 2 ont bénéficié de séances de plasmaphérèses associées à la corticothérapie, ayant entraîné une amélioration spectaculaire chez l'un (cas n° 48), n'empêchant pas une évolution aigüe chez l'autre (cas n° 55).

3) 29 malades ont bénéficié d'une association corticothérapie-immunosuppresseurs : chloraminophène dans 2 cas, endoxan dans 10 cas, imurel dans 17 cas.

. les 2 malades sous chloraminophène sont décédés, l'un 42 mois, l'autre 84 mois après la découverte de la maladie.

. parmi les 10 malades sous endoxan (cyclophosphamide), on observe :

- 4 décès avec une survie moyenne de 6 mois,
- 2 guérisons avec un recul moyen de 78 mois.
- 2 malades stabilisés avec un recul moyen de 13 mois,
- 2 malades présentant une évolution chronique à rechutes avec une évolution moyenne de 21 mois.

. parmi les 17 malades sous imurel (alathioprine), on constate :

- 4 décès avec une survie moyenne de 10,5 mois
- 2 guérisons avec un recul moyen de 48 mois,
- 2 malades stabilisés avec un recul moyen de 10,5 mois
- 9 évolutions chroniques à rechutes avec un recul moyen de 63 mois.

. globalement, on a constaté chez les 29 malades ayant reçu une association corticothérapie immunosuppresseurs :

- 10 décès,
- 4 guérisons,
- 4 stabilisations,
- 11 évolutions chroniques.

.../...

- . 4 malades recevant corticothérapie et immunosuppresseurs ont bénéficié de plasmaphérèses, n'empêchant pas l'évolution vers le décès dans 3 cas, entraînant une évolution chronique dans 1 cas (n° 46).
- . 5 malades recevant corticothérapie et immunosuppresseurs ont bénéficié d'un complément de traitement par des plasmaphérèses et des gamma globulines anti HB_s, n'empêchant pas le décès dans 1 cas (n° 30) entraînant une amélioration spectaculaire dans 4 autres cas qui paraît avoir changé le cours évolutif de la maladie.

4) Aucun malade n'a bénéficié d'un traitement immunosuppresseur isolé.

Au total, le tableau suivant " Protocoles thérapeutiques et évolution " permet de comparer les résultats des différentes modalités thérapeutiques.

TABLEAU G.

	Guérison	DC	Stabilisation	Chronicité
corticothérapie isolée 43 cas	18,6 %	44,2 %	30,2 %	7 %
corticothérapie + immuno supprimeurs 29 cas	13,8 %	34,5 %	13,8 %	38 %
corticothérapie + endoxan 10 cas	20 %	40 %	20 %	20 %
corticothérapie + imurel 17 cas	11,8 %	23,5 %	11,8 %	53 %

Tableau : protocoles thérapeutiques et évolution.

En fait, ce tableau est d'interprétation difficile pour comparer les résultats donnés par un traitement corticoïde isolé et une association corticothérapie et immunosuppresseurs, car le plus souvent les patients bénéficient d'abord d'une corticothérapie isolée, et ce n'est que l'échec de celle-ci qui conduit à introduire les immunosuppresseurs.

Par contre, l'évolution paraît moins sévère en cas d'association corticoïdes - imurel qu'en cas d'association corticoïdes - endoxan.

V - PARTIE

- DISCUSSION -

I. CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA PAN. -

- 1) L'Histologie est l'élément caractéristique de la maladie qui permet d'affirmer le diagnostic sur la constatation au niveau des artères distales de type musculaire d'une lésion associant nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire et granulome inflammatoire.

En fait, si cette preuve histologique de la PAN est trouvée dans la majorité des cas, son absence ne doit pas faire repousser le diagnostic et ne doit donc pas retarder la mise en route d'un traitement qui s'impose précocement dans une maladie évoluant spontanément et rapidement vers des complications irréversibles.

- 2) Dans notre série, la preuve histologique est absente dans 34 % des cas, et le diagnostic de la maladie a été porté sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, évolutifs, électromyographiques, et surtout artériographiques.
- 3) Cette constatation rejoint les données récemment publiées dans la littérature. Si TREPO en 71 (133) n'avait que 4 cas sur 24 sans confirmation histologique (17 %), GODEAU en 77 (58) avait 14 cas /27 (52 %), GUILLEVIN en 80 (159) a 10 cas sur 42 (24 %).

II. AUTHENTICITE DES CAS RAPPORTES. -

- 1) Le profil clinique des 78 cas de PAN que nous relatons rentre parfaitement dans le cadre décrit par différents auteurs dans la littérature : NOWREY-LUNDBERG en 1954 (162), FROHNERT en 1967 (50), GUILLEVIN en 1978 (62).

Sur une toile de fond d'altération importante de l'état général avec température, se greffent les manifestations viscérales de la maladie, arthromyalgies avec une grande fréquence, signes neurologiques, rénaux, HTA, signes cutanés, signes digestifs et pulmonaires.

On notera simplement dans notre série, la plus grande fréquence des signes généraux, des arthralgies et des signes cutanés, alors que les signes pulmonaires paraissent plus rares que ce qui est décrit habituellement.

- 2) Du point de vue biologique, nos observations rejoignent les données acquises avec vs élevée dans la grande majorité des cas, Hyper α_2 et Hyper γ globulinémie fréquente, de même que l'hyperleucocytose à polynucléaires, la rareté relative de l'éosinophilie.
- 3) Du point de vue évolutif, notre série confirme la gravité de la maladie avec une mortalité de 40 %, la guérison n'étant considérée comme acquise que dans 17 % des cas ; dans les autres cas, l'évolution se poursuivait soit sous forme chronique à rechutes, soit sous forme d'une stabilisation.

TABLEAU H

PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES OBSERVES AU COURS DE LA PAN -
DONNEES DE LA LITTERATURE

	NOWREY LUNDBERG 1954	FROHNERT	GUILLEVIN 1978	Série étudiée
Nombre de cas	607	130	991	78
Fièvre	68 %	76 %	72 %	92 %
Amaigrissement	58 %	71 %	59 %	91 %
Arthralgies	NT	58 %	61 %	89 %
Neuropathie	66 %	72 %	65 %	74 %
H T Δ	58 %	56 %	55 %	41 %
Signes cutanés	25 %	46 %	NT	64 %
Douleurs Abdomi- nales	48 %	14 %	44 %	38 %
Signes pulmonai- res	36 %	38 %	37 %	21 %

TABLEAU I

PRINCIPAUX SIGNES BIOLOGIQUES OBSERVES AU COURS DE LA PAN -
DONNEES DE LA LITTERATURE

	NOWREY LUNDBERG	FROHNERT	GUILLEVIN 1978	Série étudiée
VS > 30 mm	NT	82 %	90 %	95 %
Hyperleucocytose	72 %	54 %	57 %	79 %
Eosinophilie	18 %	45 %	29 %	41 %

III. LES PAN ASSOCIEES AU VIRUS B. -

- 1) Fréquence : elles représentent 13 cas sur 51 cas consécutifs, soit une fréquence de 25 %, chiffre situé à la limite inférieure de ceux habituellement retrouvés qui vont de 25 à 50 % des cas.

2) Clinique

Nous avons comparé cette série de 13 cas de PAN liées au virus B à 2 autres séries identiques : celle des 27 cas recueillis en 77 par le Pr. TREPO (58), et une série de 19 cas recueillis en 80 par GUILLEVIN (159).

Ces trois séries montrent des résultats voisins, avec dans les 13 cas que nous avons étudiés une atteinte plus marquée de l'état général et une grande fréquence des manifestations articulaires.

TABEAU J

PAN LIEES AU VIRUS B - COMPARAISON AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE - CLINIQUE

	TREPO 1977	GUILLEVIN 1980	Série étudiée	TOTAL	
				Nombre	%
Nombre	27	19	13	59	
Fièvre	92 %	73 %	100 %	52	88 %
Amaigrissement	89 %	63 %	100 %	49	83 %
Arthralgies	81 %	37 %	100 %	42	71 %
Neuropathie	81 %	89 %	69 %	48	81 %
Néphropathie	55 %	47 %	69 %	33	56 %
H T A	52 %	52 %	46 %	30	51 %
Douleurs Abdo- minales	41 %	26 %	61 %	23	39 %
Att. hépatique	74 %	31 %	61 %	34	58 %
Signes pulmo- naires	11 %	16 %	15 %	8	13,5 %
Signes cutanés	56 %	84 %	69 %	40	68 %

Le cumul des cas rapportés dans ces 3 séries nous a permis d'effectuer une statistique globale sur 59 cas de PAN à virus B.

Afin d'essayer de dégager les particularités cliniques éventuelles de celles-ci, nous les avons comparées à deux séries de PAN non liées au virus B, d'une part la série de 27 PAN de GODEAU, d'autre part à nos 38 cas de PAN sans marqueur du virus B.

TABEAU K

TABEAU COMPARATIF : PAN à VIRUS B - PAN sans VIRUS B -
CLINIQUE

	59 cas de PAN à virus B	PAN sans virus B	
		GODEAU (1977) 27 cas	Série Actuelle 38 cas
Fièvre	88 %	81 %	86 %
Amaigrisse- ment	83 %	74 %	89 %
Arthralgies	71 %	44 %	95 %
Neuropathie	81 %	59 %	74 %
Néphropathie	56 %	51 %	55 %
H T A	51 %	18 %	31,5 %
Douleurs Abdo- minales	39 %	18 %	31,5 %
Atteinte hépati- que	58 %	NT	23 %
Signes pulmo- naires	13,5 %	29 %	29 %
Signes cutanés	68 %	73 %	71 %

On déduit de cette étude qu'il existe une grande similitude entre les PAN liées au virus B et les PAN non liées au virus B, tant au niveau de l'atteinte de l'état général, des arthralgies, des néphropathies, des neuropathies, des douleurs abdominales et des signes cutanés.

Par contre, nous avons constaté dans les périartérites à virus B, la plus grande fréquence de l'HTA et de l'atteinte hépatique, et la rareté de l'atteinte pulmonaire, qui avaient déjà été notées par GODEAU et TREPO en 77 (58). .../...

3) Biologie -

Nous avons là aussi comparé les résultats notés dans nos 13 cas de PAN liées au VHB avec ceux des séries du Pr. TREPO et de GUILLEVIN, et nous avons cumulé les résultats afin de comparer le profil biologique de 59 cas de PAN avec marqueur du virus B, avec les cas de PAN sans marqueur B décrits par GODEAU et dans nos 38 observations sans marqueur B.

TABLEAU L

PAN LIEES AU VIRUS B - COMPARAISON AVEC LES DONNEES
DE LA LITTERATURE - BIOLOGIE

	TREPO 1977	GUILLEVIN 1980	Série étudiée	Total	
				Nombre	%
Nombre de cas	27	19	13	59	
VS > 30 mm	89 %	95 %	100 %	55	93 %
Hyperleucocytose	85 %	58 %	85 %	45	76 %
Eosinophilie > 5	44 %	16 %	46 %	21	35,5 %
Anomalies de l'électrophorèse	78 %	68 %	100 %	47	80 %
C I C	NT	5/12 → 42 %	8/8 → 100 %	13/20	65 %

TABLEAU M

TABLEAU COMPARATIF : PAN à VIRUS B - PAN sans VIRUS B -
BIOLOGIE

	59 cas de PAN à virus B	PAN sans virus B	
		GODEAU (1977) 27 cas	Série Actuelle 38 cas
VS > 30 mm	93 %	84 %	100 %
Hyperleucocytose	76 %	46 %	74 %
Eosinophilie > 5 %	35,5 %	30 %	42 %
Anomalies de l'électrophorèse	80 %	83 %	81 %
C I C	65 %	NT	90 %

Cette étude confirme que du point de vue biologique, il n'existe pas de différence significative entre les PAN avec marqueur du virus B et les PAN sans marqueurs du virus B, à l'exception peut être du problème des complexes immuns circulants, mais ce problème mériterait d'être réanalysé car il existe une trop grande discordance entre les résultats obtenus par GUILLEVIN (positivité dans 42 % des cas) et les nôtres (positivité dans 100 % des cas).

4) Evolution -

Nous avons là encore comparé l'évolution des 13 cas de PAN avec marqueurs du virus B avec ceux des séries identiques de TREPO et GUILLEVIN, puis groupant les 3 séries, nous avons comparé le profil évolutif des PAN avec marqueur B avec celui des PAN sans marqueur B décrits par GODEAU et avec nos 38 observations sans marqueur B.

TABEAU N

PAN LIEES AU VIRUS B - COMPARAISON AVEC LES DONNEES
DE LA LITTERATURE - EVOLUTION

	TREPO 1977	GUILLEVIN 1980	Série étudiée	Total	
				Nombre	%
Nombre de cas	27	19	13	59	
Guérison	22 %	26 %		11	19 %
Stabilisation		47 %	15 %	11	19 %
Chronicité	15 %		23 %	7	12 %
Décès	63 %	26 %	61,5 %	30	51 %

TABEAU O

TABEAU COMPARATIF : PAN ASSOCIEES AU VIRUS B - PAN NON ASSOCIEES
AU VIRUS B - EVOLUTION

	59 cas de PAN à virus B	PAN sans virus B	
		GODEAU 1977 27 cas	Série Actuelle 38 cas
Guérison	19 %	50 %	18,5 %
Stabilisation	19 %	15 %	45 %
Chronicité	12 %	4 %	21 %
Décès	51 %	31 %	16 %

Cette étude confirme la sévérité évolutive des PAN avec marqueur du virus B avec une guérison ou stabilisation obtenue seulement dans 38 % des cas, alors que dans les PAN sans marqueur du virus B, les chiffres s'élèvent à 65 % et 63,5 %.

.../...

5) Marqueurs du VHB -

- . Sur les 13 cas de PAN liées au virus B que nous avons retenus, l'Ag HBs était présent 8 fois ; 3 fois, il existait un anticorps anti HBs, 1 fois un anticorps anti HBc isolé; 1 fois, il n'existait aucun marqueur, mais l'Ag HBs a été retrouvé dans le foie.
- . La recherche des marqueurs viraux au niveau des hépatocytes a été réalisée 2 fois ; une fois, elle a donc montré l'Ag HBs alors qu'il n'existait pas dans le sérum ; une autre fois, elle a montré de l'HBs et de l'HBc dans les hépatocytes chez un sujet qui, au niveau sérique, avait de l'HBs, de l'anti HBc et de l'anti HBe.

6) Dissociation PAN - Atteinte hépatique -

- . L'étude de ces 13 cas de périartérite noueuse liée au virus B confirme la dissociation entre les manifestations hépatiques et les manifestations extrahépatiques, entre la latence des lésions liées à l'immunité cellulaire au niveau hépatique et l'importance des lésions extrahépatiques liées à l'immunité humorale.
- . Ainsi, si un seul de nos malades décrit un épisode ictérique précédant les manifestations systémiques ; il existe une cytololyse dans 7 cas sur 13, les transaminases étant élevées de façon discrète, entre 2 et 5 fois les valeurs normales.
- . Une P B F a été effectuée dans 5 cas. Dans un cas, l'histologie hépatique était normale ; dans 4 cas au contraire, ont été trouvées des lésions d'hépatite chronique persistante, alors même que dans un cas, il n'y avait pas de cytololyse hépatique.
- . Cette étude confirme donc bien d'une part, la fréquence d'une atteinte hépatique ; d'autre part, le caractère latent et insidieux de celle-ci, rejoignant ainsi les premières constatations de TREPO (133).
- . Par contre, le mode de contamination par le virus de l'hépatite n'est retrouvé clairement que dans un seul de nos cas, chez une interne en pharmacie.

IV. LES PAN ASSOCIEES AU VIRUS NON A NON B DE L'HEPATITE. -

1) Mise en évidence du virus -

- . Depuis sa mise en évidence par SHIRACHI en 78 (115), le premier marqueur du virus non A non B, Ag NANBe et son anticorps Ac NANBe, a été retrouvé par plusieurs équipes de chercheurs, en particulier celle du Pr. TREPO en laboratoire de l'INSERM U 45 à LYON.
- . Ainsi actuellement, peuvent être recherchés dans le sérum, par immunodiffusion, l'antigène non A non Be et son marqueur de spécificité e_2 , et l'anticorps non A non Be. Par ailleurs, au niveau du foie, l'Ag non A non Bc peut être mis en évidence par une recherche en immunofluorescence.

.../...

2) Fréquence des PAN associées au virus non A non B -

- . 33 malades, chez qui la recherche de l'Ag HBs était négative, ont bénéficié d'une recherche des marqueurs sériques du virus non A non B. Chez 10 autres malades HBs $\ominus$, cette recherche n'a pu être effectuée.
- . Les résultats sont les suivants : 10 fois, l'Ag NANB était présent associé à la spécificité e_3 , 16 fois l'Ag NANB était présent isolé, 3 fois était présent l'Ac NANB.
- . Ainsi sur 51 cas consécutifs de PAN analysés, authentifiés sur des critères cliniques, histologiques, artériographiques.
 - dans 13 cas (25 %) a été mis en évidence au moins un marqueur du virus B,
 - dans 29 cas (57 %) a été mis en évidence un marqueur du virus non A non B,
 - dans 9 cas (18 %) aucun marqueur d'un virus de l'hépatite n'a pu être mis en évidence.

3) Particularités cliniques des PAN associées au virus non A non B -

- . Nous avons analysé les signes cliniques de nos 29 PAN associées à un virus non A non B, et nous les avons comparés aux signes cliniques des PAN associées au virus B, en particulier aux 59 cas que nous avons analysés plus haut.

TABLEAU P

TABLEAU COMPARATIF : PAN ASSOCIEE AU VIRUS NON A NON B -
CLINIQUE

	59 cas de PAN à virus B	29 cas de PAN à virus NA NB
Fièvre	88 %	82 %
Amaigrissement	83 %	86 %
Arthralgies	71 %	96 %
Neuropathie	81 %	75 %
Néphropathie	56 %	55 %
H T A	51 %	27,5 %
Douleurs Abdominales	39 %	27,5 %
Atteinte hépatique	58 %	17,2 %
Signes pulmonaires	13,5 %	31 %
Signes cutanés	68 %	79 %

. Cette étude nous permet de constater la grande ressemblance clinique entre les tableaux des PAN associées au virus B et des PAN associées au virus non A non B ; on retrouve dans les 2 cas, une importante altération de l'état général, des arthralgies, une neuropathie périphérique, des signes de néphropathie, des douleurs abdominales, des signes cutanés à des fréquences voisines.

3 points, cependant, retiennent l'attention ; nous avons constaté, en effet, dans l'étude des PAN à virus non A non B :

- a) la rareté relative de l'HTA,
- b) la rareté relative des manifestations hépatiques,
- c) la plus grande fréquence des signes pulmonaires.

Il faut remarquer que nous faisons le commentaire inverse pour les PAN associées au virus B, et nous ne sommes donc pas étonnés de retrouver ces mêmes critères de différenciation, le tableau clinique des PAN à virus non A non B venant parfaitement s'insérer dans le créneau des PAN sans virus B.

Ainsi, il existe une grande similitude entre le tableau clinique des PAN à virus non A non B, et le tableau clinique des PAN sans virus B tel que l'a caractérisé GODEAU dans son étude de 1977.

TABEAU Q

TABEAU COMPARATIF : PAN ASSOCIEE AU VIRUS NON A NON B -
PAN NON LIEE AU VIRUS B - CLINIQUE

	29 cas de PAN à virus NANB	27 cas de PAN non liée au virus B
Fièvre	82 %	81 %
Amaigrissement	86 %	74 %
Arthralgies	96 %	44 %
Neuropathie	75 %	59 %
Néphropathie	55 %	51 %
H T A	27,5 %	18 %
Douleurs Abdominales	27,5 %	18 %
Atteinte hépatique	17,2 %	NT
Signes pulmonaires	31 %	29 %
Signes cutanés	79 %	73 %

4) Particularités biologiques des PAN associées au virus non A non B -

Si nous comparons les données biologiques des PAN associées au virus non A non B avec celles des PAN associées au virus B, nous ne constatons aucune différence significative entre les 2 séries.

TABEAU R

TABEAU COMPARATIF : PAN à VIRUS B - PAN à VIRUS NON A NON B -
BIOLOGIE

	59 cas de PAN associées au VHB	29 cas de PAN associées au VH NANB
VS > 30 mm	93 %	100 %
Hyperleucocytose	76 %	72,5 %
Eosinophilie > 5 %	35,5 %	45 %
Anomalies électro- phorèse	80 %	80 %
C I C	65 %	¹⁵ /17 soit 88 %

5) Evolution des PAN associées au virus non A non B -

La comparaison de l'évolution des PAN associées au virus non A non B avec celles associées au virus B montre, par contre, de grandes différences.

Ainsi l'évolution vers la guérison ou la stabilisation est obtenue dans 58 % des cas pour le virus non A non B contre 38 % des cas pour le virus B, et la proportion de décès est de 17 % en cas de virus non A non B contre 51 % en cas de virus B.

TABEAU S

TABEAU COMPARATIF : PAN à VIRUS B - PAN à VIRUS NON A NON B -
EVOLUTION

	59 cas de PAN associées au VHB	29 cas de PAN associées au VH NANB
Guérison	19 %	10 %
Stabilisation	19 %	48 %
Chronicité	12 %	24 %
Décès	51 %	17 %

Cette différence très nette dans l'évolution des PAN à virus B et à virus non A non B est à rapprocher de la différence dans la fréquence de l'HTA suivant le virus incriminé.

6) Marqueurs du virus non A non B -

- . Sur 29 cas de PAN à virus non A non B, l'antigène était présent 26 fois (90 %), l'anticorps 3 fois (10 %), et chez un malade, on a pu assister à la séroconversion antigène → anticorps.
- . Au niveau hépatique, l'Ag NANB a été cherché dans un seul cas et la réponse a été positive, l'Ag étant déjà présent dans le sérum. Dans 2 autres cas, les marqueurs du virus B ont été cherchés au niveau des hépatocytes, et si dans un cas la réponse était négative, dans un autre cas ont été trouvés l'HBs, l'HBc et l'HBe.
- . Ceci nous amène à parler des cas frontières ; nous avons, en effet, considéré arbitrairement dans cette étude que toutes les PAN possédant un marqueur du virus non A non B, étaient associées au virus NANB. Mais dans 6 cas, étaient conjointement présents dans le sérum : un marqueur du virus non A non B, antigène ou anticorps, et un anti HBs ou/et un anti HBc marqueur du virus B. Il est ainsi difficile de trancher dans certains cas entre la responsabilité du VHB ou du VHNANB dans la genèse de la maladie.

7) Dissociation PAN - Atteinte hépatique -

- . Si comme dans les PAN à virus B, nous retrouvons un certain pourcentage d'anomalies hépatiques, il faut reconnaître que celles-ci sont beaucoup plus rares (17 % contre 58 %).
- . Une P B F a été réalisée dans 6 cas. Dans 5 cas, l'histologie hépatique était normale; dans 1 cas seulement, existait un aspect d'hépatite chronique persistante.
- . Ainsi, encore plus que pour le virus B, doit être souligné le caractère latent et insidieux de l'atteinte hépatique dans la PAN à virus non A non B. En effet, même dans l'unique cas où l'Ag non A non B a été retrouvé dans le foie, l'histologie hépatique était normale.
- . Pourtant, des antécédents d'hépatite virale sont notés dans 5 observations sur 29 (17 % des cas), et une notion de contamination probable par un virus de l'hépatite est retrouvée dans 5 autres cas.

V. IMMUNOPATHOGENIE . -

=====

1) Le rôle des complexes immuns circulants solubles dans la génèse de la périartérite noueuse paraît maintenant bien établi, conséquence de la réponse à médiation humorale de l'organisme à une agression antigénique. Ces CIC solubles vont se déposer sur les parois vasculaires et entraîner les lésions de vascularite, leur non-élimination par le système réticuloendothélial paraissant liée soit à un excès d'apport antigénique, soit à la présence d'anticorps de faible avidité.

2) Dans les PAN à VHB, les CIC paraissent particulièrement fréquents, présents dans toutes les PAN à VHB de notre série où ils ont été cherchés - (8 cas sur 13) -

- présents dès le début de la maladie, ils varient parallèlement à l'activité de celle-ci.
- la mise en évidence simultanée d'immuns complexes Ag/Ac HBs circulants dans le sérum et fixes au niveau des lésions dans la PAN, est en faveur du rôle pathogène de ces immuns complexes Ag/Ac HBs dans le déterminisme des lésions vasculaires (132).

Dans la majorité des PAN associées à l'HBs, une glomérulonéphrite est associée, et l'HBs a pu être trouvé aussi au niveau des lésions rénales (108).

- mais l'Ag HBe est probablement aussi à l'origine de vascularites par dépôt de CIC Ag - Ace, comme le suggère sa découverte récente dans des lésions de glomérulonéphrite chez des sujets porteurs de l'Ag HBe (123). Ceci est d'autant plus probable que 70 % des PAN associées à l'Ag HBs ont un Ag e positif, et dans les 30 % des cas où sa recherche est négative, on met en évidence l'Ag HBc au niveau des hépatocytes.
- Enfin, le problème posé par les PAN associées à d'autres marqueurs du virus B sans HBs circulant peut être envisagé de deux façons, soit que l'HBs soit masqué par les CIC, soit qu'il s'agisse d'une infection à virus non A non B, puisqu'il existe une antigénicité croisée Ag HBc - Ag NANBe.

3) Dans les PAN associées au virus non A non B, le rôle des CIC dans la génèse des lésions paraît aussi important, par analogie avec le virus B d'une part, par leur fréquence et par la variation de leur taux parallèlement à l'activité de la maladie d'autre part.

La démonstration en sera apportée par la mise en évidence d'immuns complexes Ag/Ac NANB circulants dans le sérum et au niveau des lésions.

Pour DIENSTAG (32), les infections à virus non A non B seraient caractérisées par l'abondance des CIC, ce qui pourrait expliquer la fréquence des PAN associées au virus non A non B. Ainsi, manifestations hépatiques et extrahépatiques dépendant de mécanismes distincts, évoluant indépendamment et même de façon inversement proportionnelle, l'abondance des CIC et la fréquence des PAN confirment la latence et la bénignité habituelle de l'atteinte hépatique dans les infections à virus non A non B, comme nous l'avons noté au cours de notre étude.

.../...

VI. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES . -

La gravité spontanée de la périartérite noueuse impose un diagnostic précoce afin de mettre en route rapidement, avant l'apparition de complications viscérales irréversibles, un traitement efficace, seul espoir d'une stabilisation, voire d'une guérison de la maladie.

A. LE TRAITEMENT NON SPECIFIQUE -

- 1) Repose classiquement sur la corticothérapie et les immunosuppresseurs. La corticothérapie reste à la base de tout traitement, et elle a considérablement amélioré le pronostic de la maladie. Ce n'est bien souvent que l'échec de la corticothérapie qui conduit à lui adjoindre un traitement immunosuppresseur ; l'endoxan paraît avoir actuellement la faveur de certains auteurs (43), qui proposent même actuellement l'administration d'endoxan isolé, sans corticothérapie, mais ceci reste bien discutable (158). Dans notre série, il faut noter que l'association corticothérapie - imurel donne une évolution plus favorable que l'association corticothérapie - endoxan.
- 2) Le recours aux plasmaphérèses paraît actuellement une attitude logique qui donne des résultats très prometteurs (109) ; elles visent à éliminer par soustraction, les complexes immuns circulants responsables de la maladie, à raison d'une séance par jour pendant 1 ou 2 semaines, éventuellement renouvelable, portant sur environ 70 % du volume plasmatique.

B. LE TRAITEMENT SPECIFIQUE des PAN d'origine virale paraît s'orienter dans deux directions :

- 1) L'immunisation passive par injections de gamma globulines anti HB_S.
- 2) Les antiviraux :
 - l'interféron, est actif chez l'homme, mais la production industrielle se heurte actuellement à des problèmes insolubles.
 - et les espoirs actuels se portent sur l'Adénine Arabinoside, ou Vidarabine, agent antiviral synthétique, qui a un effet freinateur de la réplication du VHB en inhibant l'ADN polymérase (98). Donné en perfusion continue, le traitement consiste en une cure de 21 jours éventuellement renouvelable, à la dose de 15 mg/hg/j les 7 premiers jours, puis de 7,5 mg/hg/j les 14 jours suivants - (12) - . Il impose une surveillance stricte de la lignée plaquettaire.

C. L'ATTITUDE ACTUELLE -

- . En cas de PAN liée au VHB avec HB_s circulant et HBe $\oplus$ ou HBc dans le foie, le traitement repose sur l'association de gammaglobulines anti HB_s et de plasmaphérèses, suivie d'une cure de vidarabine ; par crainte de réaction d'intolérance, on associe souvent la corticothérapie bien qu'elle s'oppose théoriquement à la vidarabine en favorisant la multiplication virale.

L'efficacité du traitement est jugée sur des critères cliniques et biologiques, sur la diminution du taux des CIC et sur une éventuelle séroconversion
Ag HBe $\rightarrow$ Ac anti HBe qui peut être retardée de plusieurs semaines ou plusieurs mois.

- . En cas de PAN associée au virus non A non B, les analogies avec les PAN à virus B conduisent à proposer le même traitement.

VII. CONCEPTION ACTUELLE DE LA PAN . -

- 1) La périartérite noueuse, vascularite nécrosante connue depuis 1866, bénéficie actuellement des progrès faits dans la compréhension de sa pathogénie : elle est considérée comme une maladie à médiation immunologique par l'intermédiaire de complexes immuns circulants solubles. Les marqueurs des virus B et non A non B de l'hépatite rentrent dans la composition de ces CIC, responsables de la PAN, dans plus de 80 % des cas, et ainsi la PAN apparaît comme une maladie essentiellement liée aux virus de l'hépatite.
 - 2) Tout tableau évocateur de PAN associant sur un fond d'atteinte sévère de l'état général des arthromyalgies, une neuropathie périphérique, une néphropathie, une HTA, des signes cutanés, impose un bilan diagnostique complet et rapide dans lequel, à la recherche d'une preuve histologique et à l'artériographie, doivent systématiquement s'associer la recherche des marqueurs sériques et hépatiques des virus B et non A non B de l'hépatite avec PBF et immunofluorescence hépatique. Ainsi pourra être mis en route un traitement rapide qui changera le pronostic spontanément défavorable de la maladie.
 - 3) Le succès des thérapeutiques antivirales, et ultérieurement l'éradication des virus de l'hépatite par des vaccins, apportera dans l'avenir la preuve des liens probablement spécifiques qui unissent PAN et virus de l'hépatite.
-

CONCLUSION

78 observations de péri-artérite noueuse dont le diagnostic a été porté sur des critères cliniques, radiographiques et histologiques ont été étudiées.

Cette série, comparée aux données de la littérature confirme la fréquence des signes cardinaux de la maladie : atteinte de l'état général, arthromyalgies, multinévrites, néphropathie, HTA, le pronostic étant lié à l'H. T. A. et à l'atteinte rénale.

La gravité de la maladie, et la possibilité de stabilisation par un traitement précoce, imposent un diagnostic rapide, sans attendre nécessairement une preuve histologique, en s'aidant d'arguments cliniques, épidémiologiques, artériographiques et virologiques éventuels.

La recherche des marqueurs du virus B dans le sérum et dans le foie a permis de confirmer le rôle désormais classique du virus B dans la genèse de la maladie, et 13 des 51 cas consécutifs étudiés ont pu être rattachés au virus B (25,5 %). D'autre part, la recherche de marqueurs récemment décrits comme spécifiques du virus non A non B suggère que ce nouveau virus de l'hépatite peut être également responsable de péri-artérites noueuses. Des marqueurs du virus non A non B ont en effet été retrouvés dans 29 des 51 cas consécutifs étudiés, soit 56,8 % des cas.

La démonstration du rôle étiopathogénique possible du virus non A non B de l'hépatite est confirmée :

1. par une notion de contamination par le virus dans 5 cas.
2. par une hépatite inaugurale dans 4 cas.
3. par l'existence de lésions hépatiques biologiques ou histologiques dès les premiers signes de la maladie dans 7 cas.
4. par la mise en évidence de l'Ag non A non B dans le foie d'un malade dans le seul cas où il a été recherché.

Les analogies entre les virus B et non A non B sont autant d'arguments en faveur de cette hypothèse, mais elles rendent parfois difficiles l'attribution de certains cas de péri-artérites noueuses à l'un ou l'autre des virus.

La comparaison des péri-artérites noueuses associées au virus B et au virus non A non B révèle une grande ressemblance clinique et biologique entre les deux groupes, la différence essentielle étant la relative rareté de l'H. T. A. en cas de péri-artérite noueuse à virus non A non B ; cette observation est à rapprocher de la constatation d'une évolution beaucoup moins sévère que celles des péri-artérites noueuses à virus B.

Ces résultats préliminaires suggèrent que 80 % des péri-artérites noueuses seraient de nature virale, et ceci permet de placer de nouveaux espoirs dans les anti-viraux et les gamma-globulines spécifiques qui s'associent alors au traitement classique qui allie corticothérapie, immuno-suppresseurs et plasmaphérèses.

La meilleure preuve de cette étiopathogénie devrait être donnée dans l'avenir par la diminution de la fréquence de la maladie lors de la généralisation de la vaccination contre les virus de l'hépatite.

Le Président de la Thèse
(Nom et signature)

Professeur BRETTE

Vu, Le Doyen de la Faculté
de Médecine Lyon Sud

Vu et Permis d'imprimer
Lyon, le 17/3/80

J. NORMAND

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales

D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALARCON - SEGOVIA D.
The necrotizing vasculitis
A new pathogenic classification.
Med. Clin. North Am., 1977, 61, 241-260
- 2 - ALMEIDA J.D., WATERSON A.P.
Immune Complexes in hepatitis.
Lancet, 1969, 2, 983-987
- 3 - ALMEIDA J.D., RUBINSTEIN D., SCOTT E.J.
New antigen-antibody system in Australia antigen positive hepatitis.
Lancet, 1971, ii, 1225-1227.
- 4 - ALPERT E., ISSELBACHER K., SCHUR P.H.
The pathogenesis of arthritis associated with viral hépatitis complement component studies.
New Engl. J. Med., 1971, 285, 185.
- 5 - ALTER H.J., PURCELL R.H., FEINSTONE S.M., HOLLAND P.V., MORROW A.G.
Non A non B hepatitis : a review and interim report of an ongoing prospective study.
In viral Hepatitis - Franklin Institute press, 1979, 359-369.
- 6 - ALTER H.J., HOLLAND P.V., PURCELL R.H., POPPER H.
Transmissible agent in non A non B hepatitis.
Lancet, 1978, i, 459-463.
- 7 - ARVIN A.
A clinical and pathological study of periarteritis nodosa.
A report of 5 cases, one histologically healed.
Am. J. Path., 1930, 64, 401-426.
- 8 - ARNOLD W., NIELSEN J.O., HARDT F., MEYER ZUM BUSCHENFELDEK H.
Localisation of HB_e antigen in nuclei of hepatocytes in HBs Ag positive liver disease.
Gut, 1977, 18, 994.
- 9 - BACH J.F.
Immunologie.
Flammarion Editeur, Paris 1976, 315.
- 10 - BACH J.F.
Progrès et difficultés du concept de maladies à complexes immuns.
Nouv. Presse Médicale, 1977, 6, 4027-4029.

- 11 - BARIETY J.
Glomérulonéphrites et maladies de complexes immuns.
Rev. Prat., 1975, 25, 4169.
- 12 - BASSENDINE M.F., CHADWICK R.G., SALMERON J.,
SHIPTON J., THOMAS H.C. and SHERLOCK S.
Treatment of HBs Ag positive chronic liver disease with ademine
arabinoside.
14th meeting of the REASL-DUSSELDORF, 1979, 31.
- 13 - BEORCHIA S., TREPO C., TOURAINE J.L., REVILLARD J.P.,
SEPETJIAN M., BRETTÉ R., TRAEGER J.
Interaction des facteurs virologiques et immunologiques dans l'évolution
et la pathogénie des hépatites à virus (VHB) chez les hémodialysés et
transplantés rénaux.
Gastroentérl. Clin. Biol. (sous presse)
- 14 - BIANCHI L., GUDAT F.
Hepatitis B : viral antigens and histology reflect state of immune
response.
Path. Res. Pract., 1979, 164, 4-16
- 15 - BIANCHI L., SINGEISEN M., STALDER G., GUDAT F.
L'hépatite chronique B : relations entre virus hépatique et réponse
immunitaire.
J. Med. Strasbourg, 1978, 9, 475-482
- 16 - BLUMBERG B.S., MILLMAN I., SUTNICK A.I., LONDON W.T.
The nature of Australia antigen and its relation to antigen antibody
complex formation.
J. Exp. Med., 1971, 134, 320.
- 17 - BOYER T.D., TONG M.J., RAKELA J. and REYNOLDS T.B.
Immunologic Studies and clinical follow up HBs Ag
Positive Polyarteritis nodosa.
Digestive Diseases, 1977, 22, 497-501.
- 18 - BRZOSKO W.J., KRAMCYNISKI K., NAZARENICZT and Coll.
Glomerulonephritis associated with hepatitis B surface antigen immune
complexes in children.
Lancet, 1974, 2, 477.
- 19 - CARELLA G., DIGEON M., FELDMAN et Coll.
Detection of hepatitis B antigen in circulating immune complexes in
acute and chronic hepatitis.
Scand. J. Immunol., 1977, 6, 1297-1304.
- 20 - CHATEL A., GARBIER T., BIGOT J.M.
L'artériographie dans la PAN.
J. Radiol., 1979, 60, 113-120.

- 21 - CHAOUAT D.
Les limites de la PAN.
Gazette médicale, 1979, 86, 1641-1644.

- 22 - CHRISTIAN C.L.
Immune Complex disease.
New Engl. J. Med., 1969, 280, 878.

- 23 - CHRISTIAN C.L., SERGENT J.S.
Vasculitis Syndromes Clinical and experimental models.
Amer. J. Med., 1976, 61, 385-392.

- 24 - CHURG J., STRAUSS L.
Allergic granulomatosis, Allergic angiitis and periarteritis nodosa.
Amer. J. of Pathology, 1951, 27, 277-301.

- 25 - CITRON P.B., HALPERN M., CARRON M., LUNDBERG G.D.,
Mc CORNICK R., PINCUS I.J., TATTER D., HAVERBACK B.J.
Necrotizing angiitis associated with drug abuse.
The New Engl. J. Med., 1970, 283, 1003.

- 26 - COCHRANE C.G.
Mechanisms involved in the deposition of immune complexes in tissues.
J. Exp. Med., 1971, 134, 755.

- 27 - CONN D.L., Mc DUFFIE F.C., HOLLEY K.R., SCHROETER A.L.
Immunologic mechanisms in systemic vasculitis.
Mayo Clinic. Proc., 1976, 51, 511-518.

- 28 - COUROUCE A.M., TREPO C., JUNGERS P.
Progrès récents dans la connaissance des hépatites virales.
Nouv. Presse Médicale, 1979, 8, 1731-1734.

- 29 - COURSAGET P., MAUPAS P., DUBOIS F., DRUCKER J.,
GOUDEAU A.
Hépatites non A non B chez six malades hémodialysés.
Nouv. Presse Méd., 1978, 7, 3515-3519.

- 30 - COURSAGET P., MAUPAS P.H., LEVIN P. and BARIN F.
Lancet, 1979, ii, 92.

- 31 - DANE D.S., CAMERON C.H., BRIGGS M.
Virus like particles in serum of patients with australia antigen
associated hepatitis.
Lancet, 1970, 1, 695.

- 32 - DIENSTAG J.L., BAH A.K., ALTER H.J., FEINSTONE S.M.,
PURCELL R.H.

Lancet, 1979, i, 1265-1267.
- 33 - DIENSTAG J.L., RHODES A.R., BHAN A.K., DVORAK A.M.,
MIHM M.C., WANDS J.R.
Urticaria Associated with acute viral hepatitis type B.
Annals internal medicine, 1978, 89, 34-40.
- 34 - DIGEON M., BACH J.F.
Détection des CIC par trois techniques utilisant le PEG.
Nouv. Presse Méd., 1977, 6, 4031-4037.
- 35 - DRUEKET T., BARBANEL C., JUNGERS P.
Hepatitis B Antigen associated periarteritis nodosa in chronic hemo-
dialysis patients.
Abstracts service Nephrologique Hôpital Necker.
- 36 - DUFFY J., LIDSKY M.D., SHARP J.T., DAVIS J.S., PERSON D.A.,
HOLLINGER F.B., MIN K.W.
Polyarthriti s, polyarteriti s and hepatitis B.
Medicine, 1976, 55, 19-37.
- 37 -

e and anti e
Lancet, 1975, 7946, 1191-1192.
- 38 - EL SHEIKH N.E., WOOLF I.L., GALBRAITH R. et coll.
e antigen - antibody system as indicator of liver damage in patients
with hepatitis B antigen.
Brit. Med. J., 1974, 4, 252-253.
- 39 - ELEFThERIOU N., THOMAS H.C., HEATHCOTE J., SHERLOCK S.
Incidence and clinical significance of e antigen and antibody in acute
and chronic liver disease.
Lancet, 1975, 2, 1171-1173.
- 40 - ESTEBAN R., PEDREIRA J.D., GUARDIA J., MARTINEZ J.M.,
GALLART T., BACARDI R.
Le système e dans l'hépatite aiguë à virus B.
Sem. Hôpitaux, 1978, 54, 717-718.
- 41 - FAIVRE J.M.
Manifestation rénales des Angeites nécrosantes.
Thèse Médecine Lyon 77.

- 42 - FAUCY A.S., HAYNES B.F., KATZ P.
The spectrum of vasculitis : clinical, pathologic, immunologic and
thérapeutic considerations.
Ann. Intern. Med., 1978, 89, 660-676.
- 43 - FAUCY A.S., KATZ P., HAYNES B.F., WOLFF S.M.
Cyclo Phosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis.
New Engl. J. of Medicine, 1979, 301, 235-239.
- 44 - FAURE A., CHARRIER G., STEINBUCH M.
Detection of immune complexes in viral hepatitis, use of labelled
C₁Q test.
Abstract du XVII Congress of the international Society of hematology
Paris 1978.
- 45 - FEINMAN S.V., BERRIS B., SINCLAIR J.C. and coll.
e antigen and antie. in HBs Ag carriers.
Lancet, 1975, II, 1173-1174.
- 46 - FEINSTONE S.M., KAPIKIAN A.Z., PURCELL R.H., ALTER H.J.,
HOLLAND P.V.
Transfusion associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B.
New Engl. J. Med., 1975, 292, 767-770.
- 47 - FIEK H., BECKER M.J., THEOFILOPOULOS A.N. et coll.
Immune Complexes in hepatitis B antigen associated periarteritis
nodosa.
Am. J. Med., 1977, 62, 783-791.
- 48 - FISHER R.G., GRAHAM D.Y., GRANMAYEH M.
Polyarteritis nodosa and hepatitis B Surface antigen : role of the
angiography in diagnosis.
Am. J. Roentgology, 1977, 129, 77-81.
- 49 - FRANCOZ J.B.
Intérêt de l'artériographie rénale dans le diagnostic de la périartérite
noueuse.
Thèse Médecine - Lyon 1977.
- 50 - FRONHERT P.P., SHEPS S.G.
Long term follow up study of periarteritis nodosa.
Amer. J. Med., 1966, 43, 8-13.
- 51 - GERBER M.A., SARNO E., VERNACE S.J.
Immune complexes in hepatocytic nuclei of HB Ag positive chronic
hepatitis.
New Engl. J. Med., 1976, 294, 922-925.

- 52 - GERIN J.L., SHIH J.W.K.
Structure of HBs Ag and HBc Ag.
In viral hepatitis, Franklin Institute 1979, 147-153.
- 53 - GOCKE D.J.
Immune Complex phenomena associated with hepatitis.
In viral hepatitis, Franklin Institute Press, 1979, 277-283.
- 54 - GOCKE D.J., HSU K., MORGAN et coll.
Vasculitis in association with Australia antigen.
J. Exp. Med., 1971, 134, 3305.
- 55 - GOCKE D.J., HSU K., MORGAN C., BOMBARDIERI S.,
LOCKSHIN M., CHRISTIAN C.L.
Polyarteritis and Australia antigen : a new association.
Lancet, 1970, 2, 1149.
- 56 - GODEAU P., HERREMAN G., de SAINT-MAUR P., GUILLEVIN L.
Périartérite noueuse et autres angéites nécrosantes.
J. Mal. Vas., 1977, 2, 239-276.
- 57 - GODEAU P., SICARD D. et coll.
Aspects morphologiques et évolutifs de la PAN (à propos de 25 cas)
Ann. Méd. Int., 1972, 123, 967-973.
- 58 - GODEAU P., TREPO C., HERREMAN G. et coll.
PAN et Ag Australia - Etude comparative à propos de 54 cas.
Sem. Hôp. Paris, 1977, 53, 613-619.
Sem. Hôp. Paris, 1975, 5, 2407-2414.
- 59 - GOWER R.G., SAUSKER W.F., KOHLER F., THORNE G.E.,
McINTOSH R.M.
Small vessel vasculitis caused by hepatitis B virus immune complexes.
J. Allergy. clin. immunol., 1978, 62, 222-228.
- 60 - GUARDIA J., MARTINEZ-VAQUEZ J.M., MARSAL J. et coll.
Les complexes immuns au cours de l'hépatite virale ; l'hépatite
fulminante.
Nouv. Presse Médicale, 1972, 1, 1763-1763.
- 61 - GUILLEVIN L. et GODEAU P.
La PAN en 78.
Conc. Méd., 1978, 100, 3599-3606.
- 62 - GUILLEVIN L., HERREMAN G., GODEAU P.
La PAN.
Cahiers Médicaux, 1978, 3, 1213-1227.

- 63 - HANTZ O., VITVITSKI L., PICHOU D C., TREPO C.
Identification d'un virus semblable au virus de l'hépatite B dans les
hépatites non A non B.
Compte Rendu de l'Académie des Sciences de Paris (sous presse).
- 64 - HERREMAN G., SICAR D D., GODEAU P.
Périartérite noueuse et antigène Australia.
Nouv. Presse Médicale, 1973, 2, 655.
- 65 - HOLLINGER F.B., ALTER H.J., Ed VYAS G.N., COHEN S.N.,
SCHMID R.
Summary of workshop B6 : non A non B hepatitis.
Viral hepatitis, Franklin Institute Press Philadelphia, 1978, 607-702.
- 66 - HOOFNAGLE J.H., GERETY R.J., TABORE E., FEINSTONE S.M.,
BARKER L.F., PURCELL R.H.
Transmission of non A non B hepatitis.
Ann. Intern. Med., 1977, 87, 14-20.
- 67 - HOOFNAGLE J.H., GERETY R.J., NILY.
Antibody to hepatitis B core antigen : a sensitive indicator of hepatitis
B virus replication.
New Engl. J. Med., 1974, 290, 1336-1340.
- 68 - IBRAHIM A.B., VYAS G.N., PERKINS H.A.
Immune response to hepatitis B surface antigen.
Infect. immunol., 1975, 11, 137-141.
- 69 - JUNGERS P., DRUEKET, ZINGRAFF J., HINGLAIS N., LAVER M.C.
BACH J.F.
Périartérite noueuse et Antigène Australia.
Ann. Med. Int., 1974, 125, 421-426.
- 70 - KABIRI M., TABORE E., GERETY R.
Antigen-Antibody system associated with non A non B hepatitis detected
by indirect immunofluorescence.
Lancet, 1979, ii, 221 -224.
- 71 - KALINKAVA L.
Morphologie hepatocytaire et antigenicité Australia.
Thèse Strasbourg 1978.
- 72 - KNOELL R.G., CONRAD M.E., ISHAK K.G.
Development of chronic liver disease after acute non A non B post
transfusion hepatitis : role of gammaglobulin prophylaxis in its
prevention.
Gastroenterology, 1977, 72, 902-909.

- 73 - KOFF R.S.
Immune Complexes arthritis in viral hepatitis.
New Engl. J. Med., 1971, 285, 229.
- 74 - KOHLER P.F.
Clinical immune complexe disease. Manifestations in systemic lupus erythematosus and hepatitis B virus infections.
Medicine (USA), 1973, 52, 419-429.
- 75 - KOMPISCH M.
Penarteritis nodosa und chronish aggressive hepatitis.
Med. Wart., 1972, 45, 1664-1665.
- 76 - KRUGMANS S., OVERBY L.R., HUSHAWAR J.K., LING C.M.,
FROSNER G.C., DEINHARDT F.
Viral hepatitis B.
N.E.J.M.; 1979, 300, 101-106.
- 77 - LAMBERT P., ZUBLER R.
La formation des immuns complexes. Rôle physiologique et immunologie clinique.
Transplantation et immunologie clinique.
SIMEP Editeur - Lyon 1976.
- 78 - LAMOTHE F., LAURENCIN-PICHE J., COTE J.
Detection of surface and core antigens of hepatitis B virus in the liver of 164 human subjects.
Gastroent., 1976, 71, 102-108.
- 79 - LAULT T.
Manifestations extrahépatiques dues aux VHB avec antigénémie HBs négative.
Thèse Lyon 1, 1979, n° 303.
- 80 - LAVERDANT C., GAUTIER D.
Phénomènes immunitaires au cours des hépatites virales.
Ann. Gastroentérol. Hépatolog., 1978, 14, 133-136.
- 81 - LESSANA - LEIBOWITCH M.
Les vascularites allergiques.
Du trisymptôme de Gougerot à la périartérite noueuse.
Nouvelle Presse Médicale, 1975, 4, 1919-1923.
- 82 - LOCKSHIN N.A., HURLEY M.
Urticaria as a sign of viral hepatitis.
Arch. Derm., 1972, 105, 570-571.

- 83 - MAGNIUS L.O., LINDHOLM A., LUNDIN P. and coll.
A new antigen antibody system, clinical significance in long term
carriers of hepatitis B surface antigen.
J. Am. Med. Assoc., 1975, 231, 356-359.
- 84 - MAGNIUS L.O., ESPMARK J.R.
New specificities in Australia antigen positive sera distinct from Le
Bouvier determinants.
J. Immunology, 1972, 109, 1017-1021.
- 85 - MARTINEZ-VASQUEZ J.M., GUARDIA J., BACARDI K. et coll.
Les immuns complexes dans les hépatites chroniques.
Nouv. Presse Médicale, 1972, 31, 2031-2034.
- 86 - MAUPAS P., COURSAGET P., GOUDEAU A., DRUCKER J.,
DUBOIS F., BINET F.
Hépatite non A non B : Données épidémiologiques et cliniques.
Recherches étiologiques.
In hépatite virale. Rapport du 42ème congrès de Médecine. Liège 1979
Masson Editeurs.
- 87 - MAUPAS P., COURSAGET P., GOUDEAU A. et coll.
Nouveaux marqueurs du virus de l'hépatite B. Intérêt Diagnostique et
Pronostique.
Nouv. Presse Médicale, 1977, 6, 32-40.
- 88 - MEYERS J.D., DIENSTAG J.L., PURCELL R.H., THOMAS E.D.,
HOLMES K.K.
Parenterally transmitted non A non B hepatitis and epidemic reassessed.
Ann. Intern. Med., 1977, 87, 57-59.
- 89 - MICHALAK K.
Immune complexes of the hepatitis B surface antigen in the pathogenesis
of periarteritis nodosa.
A study of seven necropsy cases.
Am. J. of Pathologic, 1978, 90, 619-632.
- 90 - MONDON N.T.
Hepatitis B virus and antigen antibody complexe disease.
New Engl. J. Med., 1977, 296, 1528-1529.
- 91 - NOWOSLAWSKI A., KRAWCZYNSKI K., BRZOSKO W.J.,
MADOLINSKI K.
Tissue localization of Australia antigen immune Complexes in acute
and chronic hepatitis and liver cirrhosis.
Amer. J. Pathol., 1972, 68, 31-48.

- 92 - NYDEGGER u., LAMBERT P., GERBER M., MIESCHER P.A.
Circulating Immune Complexes in the serum in systemic lupus eryth-
matusus and in carriers of hepatitis B antigen.
J. Clin. Invest., 1974, 54, 297-309.
- 93 - NYDEGGER U., KAZATCH KINEM.
La détection de complexes immuns solubles.
Nouv. Presse Médicale, 1979, 8, 203-209.
- 94 - OLDSTONE M.B. and DIXON J.F.
Immune Complexes discases in chronic viral infection.
J. Exp. Med., 1971, 134, 320.
- 95 - PARAF F.
Périartérite noueuse découverte lors d'une hépatite avec antigène
HBs associée à une orchite.
Nouv. Presse Méd., 1978, 7, 1298-1299.
- 96 - PELLETIER G., BUFFET C., CHAPUT J.C. et coll.
Système Age - Ace dans l'hépatite B.
Deux années de recherche systématique.
Nouv. Presse Médicale, 1978, 38, 2869.
- 97 - PLOUVIER B., DEVULDER B.
Le rein des angéites nécrosantes.
Concours Médical, 1978, 100, 5887-5900.
- 98 - POLLARD R.B., SMITH J.L., NEAL A., GREGORY P.B.,
MERIGANT T.C., ROBINSON W.S.
Effect of vidarabine on chornic hepatitis B virus infection.
JAMA, 1978, 239, 1648-1650.
- 99 - POPPER H., SCHAFFNER F.
Hepatitis B antigen particles and prognosis in hepatitis.
N. Engl. J. Med., 1973, 288, 518-519.
- 100 - PRINCE A.M., TREPO C., VITVITSKI L., BROTMAN B., HANTZ O.
RICHARDSON L., HUANG C.Y., VNEK J., VANDENENDE M.C.
Hepatitis C virus : particles, antigens, and relation ship to the
hepatitis B virus groups.
PNAS - USA (in press).
- 101 - PRINCE A.M., BROTMAN B., GRADY F., KUHNS W.J., HAZZI C.,
LEVINE R.N., MILLIAN S.J.
Long incubation post transfusion hepatitis without serological evidence
of exposure to hepatitis B virus.
Lancet, 1974, ii, 241-246.

- 102 - PRINCE A.M., BROTMAN B., VANDENENDE M.C., RICHARDSON L. KELLNER A.
Non A non B hepatitis : identification of a virus specific antigen and antibody : a preliminary report.
Viral hepatitis, Franklin Institute Presse, Philadelphia, 1978, 419-421.
- 103 - PRINCE A.M. and TREPO C.
Role of immune complexes involving SH antigen in pathogenesis of chronic active hepatitis and polyarteritis nodosa.
Lancet, 1971, 1, 1309-1312.
- 104 - PURCELL R.H., ALTER H.J., DIENSTAG J.L.
Non A non B hepatitis.
The yale journal of biology and medicine, 1976, 49, 243-250.
- 105 - RAY M.D., DESMET V.J., FEVERY J.
Hepatitis B surface antigen in the liver of patients with hepatitis.
A comparaison with serological detection.
J. Clin. Path., 1976, 28, 89-93.
- 106 - REXROTH W., HILD R., DITTRICH J. et SPAAN G.
Periarteritis nodosa bei HBs Ag positiver hepatitis mit protrahierter Verlaufsform.
Imm. Med., 1978, 5, 315-321.
- 107 - RICHARD M., MARIO A., FOUILLET J.J., FRESNEAU H.
Les complications digestives de la PAN.
Concours Médical, 1976, 98/47, 7591-7595.
- 108 -
Rôle des immuns complexes en pathologie.
Rapport d'un groupe scientifique de l'O.M.S. - 1977.
- 109 - ROSSEN R.D., HERSH E.M. et coll.
Effect of plasma exchange on circulating immune complexes and antibody formation in patients treated with cyclophosphamide and prednisone.
Amer. J. Med., 1977, 63, 674-682.
- 110 - SCHNEL L P., COUROUCE A.M. et coll.
Système antigénique chez les sujets porteurs de l'Ag HBs.
Nouv. Presse Méd., 1978, 35, 3105-3108.
- 111 - SELIGMAN M.
L'importance des complexes immuns en pathologie.
N. Presse Méd., 1971, 1, 11.

- 112 - SERGENT J.S., LOCKSHIN M.D., GOCKE D.J., CHRISTIAN C.L.
Polyarteritis nodosa with and without persistent hepatitis associated
antigen : long term course in 21 patients.
Congress of arthritis and rheumatism.
- 113 - SERGENT J.S.
Vasculitis with hepatitis B long term observation in nine patients.
Medicine, 1976, 1, 18.
- 114 - SHIMIZU Y.K., FEINSTONE S.M., PURCELL R.J., ALTER H.J.,
and LONDON M.T.
Non A non B hepatitis : ultra structural evidence for two agents in
experimentally infected chimpanzees.
Science, 1979, 205, 197-200.
- 115 - SHIRACHI R., SHIRAISHI H., TATEDA A., KIKUCHI K., ISHIDA N.
Hepatitis c antigen in non A non B post transfusion hepatitis.
Lancet, 1978, ii, 853-856.
- 116 - SHIRACHI R., SHIRAISHI H., TATEDA A., KIKUCHI K., ISHIDA N.
A new antigen found in NANB post transfusion hepatitis cases.
Symposium of viral hepatitis - San Francisco - USA - march 1978.
- 117 - SICARD D.
PAN
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 1974, A 10820, 81-92.
- 118 - SOTER N.A., AUSTEN K.K., GIGLI I.
Urticaria and arthralgies as manifestations of necrotizing angitis
(vasculitis).
J. Inves. Dermat., 1974, 63, 485-490.
- 119 - STOEBNER P., THERY J. P. and TREPO C.
Essai de localisation immunultrastructurale de l'antigène HB_e dans
les hépatocytes.
Gastroent. Clin. Biol. 1979, 3, 311-312.
- 120 - TABOR E., APRIL M., SEEFF L.B., GERETY R.J.
Acute non A non B hepatitis : prolonged presence of infectious agent
in blood.
Gastroenterology, 1979, 76, 680-684.
- 121 - TABOR E., GERETY R.J., DRUCKER J., SEEF L.B.,
HODFNAGLE J.H., JACKSON D.R., APRIL M., BARKER L.F.,
PINEDA-TAMON DONG G.
Transmission of non A non B hepatitis from man to chimpanzee.
Lancet, 1978, i, 463-466.

- 122 - TABOR E., GOUDEAU A., MITCHELL F.M., MAUPAS P.,
COURSAGET P., DUBOIS F., GERETY R.J.
An antigen-antibody system in humans and chimpanzees during non A
non B hepatitis.
In press - 1979.
- 123 - TAKEKOSHI Y., TANAKA M., MIYAKAWA Y., YOSHIKAWA H.,
TAKAHASHI K.
Free small and Ig G associated large hepatitis B_e antigen in the serum
and glomerular capillary walls of two patients with membranous glomerulonephritis.
New Engl. J. 1979, 15, 814-819.
- 124 - TAKAHASHI K., AKAHANE Y., GOTANDA T., MISHIRO T., IMAI M.
MIYAKAWA Y., MAYUMI M.
Demonstration of hepatitis HBC antigen in the core of Dane particles.
J. Immunol., 1979, 122, 275-279.
- 125 - THERY J.P., STOEGBNER P., BONNET-EYMARD J.
Localisation intrahépatocytaire des antigènes HBs et HBc.
Gastroentérol. Clin. Biol., 1977, 1, 117-126.
- 126 - THOMAS H.C., DEVILLIERS D., POTTER B.J., JAIN S.,
JEWELL D.P., SHERLOCK S. (1978)
Immune Complexes in acute and chronic liver disease.
- 127 - TOLOT F., BERNIER E., VIALLET J.
Hépatite virale et PAN.
J. Méd. Lyon, 1975, 55, 613-621.
- 128 - TREPO C.
Intérêt de la recherche de s Ag HBc et HB_e dans les injections par le
virus de l'hépatite B.
Lyon Médical, 1976, 235, 951-958.
- 129 - TREPO C.
Les Ag associés aux virus, clefs. de la connaissance et du contrôle
des hépatites virales.
Biologie et Gastroentérologie, 1976, 9, 277-282.
- 130 - TREPO C.
Les hépatites non A non B.
Cahiers médicaux (in press) - 1979.
- 131 - TREPO C.
Comment prédire l'évolution des hépatites virales à un stade précoce.
Cahiers Médicaux, 1976, 27, 1877-1879.

- 132 - TREPO C.
Détection et rôle des immuns complexes Ag HBs - Ac anti HBs dans la pathogénie des manifestations hépatiques et extrahépatiques induites par le virus de l'hépatite B.
Transplantation et Immunologie clinique.
SIMEP Editeur - Lyon 1976.
- 133 - TREPO C.
Hépatite virale, Ag Australia et PAN.
Hypothèses Etiopathogéniques.
Thèse - Lyon 1971.
- 134 - TREPO C.
Immunité et Pathogénie des infections à virus HB.
Hépatite et Hémodialyse.
Flammarion Ed. Paris 1975, 1975, 62-73.
- 135 - TREPO C.
Les maladies associées à l'antigène de surface de l'hépatite B (Ag HBs ou Australia)
Rev. Médecine, 1976, 17, 241-248.
- 136 - TREPO C., COUROUCE A.M.
Immunologie et immunoprophylaxie des hépatites virales.
Revue Praticien, 1980, 30, 845-853.
- 137 - TREPO C.
Respective role of viral and immune factors in the pathogenesis of HBV infections.
Transplantation and clinical Immunology.
Excerpta Medica, 1979, X, 27-31.
- 138 - TREPO C.
Le système antigène-anticorps HB_e. Une énigme complexe en voie de résolution.
Gastroentérol. Clin. Biol., 1978, 2, 961-966.
- 139 - TREPO C.
Les vascularites associées au virus de l'hépatite B.
Lyon - Médical, 1979, 241, 899-902.
- 140 - TREPO C.
Les virus de l'hépatite. Identifications et mécanismes immunopathogéniques.
Revue Praticien, 1978, 28, 1871-1879.

- 141 - TREPO C., ARIC J., ZUCKERMAN et coll.
The role of circulating hepatitis B antigen-antibody immune complexes in the pathogenesis of vascular and hepatic manifestations in polyarteritis nodosa.
J. Clin. Path., 1974, 27, 863.
- 142 - TREPO C., BERTHOUX F., REVILLARD J.P.
Immune complexes in HBV infections.
Immune reactivity and the liver.
R. Williams Editor - Academic Press 1978 (in press).
- 143 - TREPO C., BIRD R.G., ZUCKERMAN.
Correlation between the detection of e Ag or Ac and electron microscopic pattern of hepatitis B surface antigen associated in the serum of HBs Ag carriers.
J. Clin. Pathol., 1977, 30, 216-220.
- 144 - TREPO C., HANTZ O., TREPO D., CHEVALIER P., VITVITSKI L., SEPETJIAN M.
Demonstration in the serum and liver of hepatitis B surface (HBs Ag) carriers of two distinct antigen components of the e antigen complex respectively located in the nucleus and cytoplasm of hepatocytes.
Gastroenterology, 1976, 71, 931.
- 145 - TREPO C., HANTZ O., VITVITSKI L., CHEVALIER P., TREPO D.
Heterogeneity and significance of HBe Ag.
Characterization of third specificity (e_3).
Gastroenterology, 1978, 75, 991.
- 146 - TREPO C., MAGNIUS L.O., SCHAEFFER R.A. et coll.
Detection of antigen and antibody : correlations with hepatitis B surface and hepatitis B core antigens, liver disease and outcome in hepatitis B infections.
Gastroenterology, 1976, 71, 804-808.
- 147 - TREPO C., MAGNIUS L., SCHAEFFER R.A., PRINCE A.M.
Detection and clinical significance of e antigen and anti e antibody in hepatitis B carriers.
Gastroenterology, 1975, 69A, 72-872.
- 148 - TREPO C., VITVITSKI L., HANTZ O., PICHOU D., PRINCE A.M.
Résultats préliminaires concernant la détection d'un système antigène anticorps sérique précipitant présumé associé aux virus non A non B.
XLII ème Congrès de Médecine - Liège 1979.
Edité par Masson : l'hépatite virale.
- 149 - TREPO C., VITVITSKI L., NEURATH R., HASHIMOTO N., SCHAEFFER R., NEMOZ G., PRINCE A.M.
Detection of e antigen by immunofluorescence in cytoplasm of hepatocytes of HBs carriers.
Lancet, 1976, 1, 486.

- 150 - TREPO C., VITVITSKI L., PICHOUD C., PERCHE J.P.
Mise en évidence d'un antigène sérique et hépatique au cours des
hépatites virales NANB aiguës ou chroniques.
Nouv. Presse Médicale, 1979, 8, 3539-3542.
- 151 - TREPO C., ZUCKERMAN A.J., BIRD R.C. and PRINCE A.M.
The role of circulating hepatitis B antigen antibody immune complexes
in the pathogenesis of vascular and hepatic manifestations in polyarté-
ritis nodosa.
J. Clin. Path., 1974, 127, 863-868.
- 152 - TREPO D., TREPO C., JOUVENCEAUX A., SEPTJIAN M.
Détection et signification pronostique de l'âge et de son Ac au cours
des infections à virus B.
Nouv. Presse Médicale, 1976, 5, 1815-1818.
- 153 - VITVITSKI L., TREPO C., PRINCE A.M. and BRODMAN B.
Detection of virus associated antigen in serum and liver of patients
with non A non B hepatitis.
Lancet - 1979.
- 154 - VILLAREJOS V.M., VISONA K.A., EDUARTE C.A., PRONOST P.J.,
HILLEMANN M.R.
Evidence for viral hepatitis other than type A or type B among
persons in Costa Rica.
New Engl. J. Med., 1975, 293, 1350-1352.
- 155 - VUITTON D., TREPO C., ELOY R.
Foie et immunité.
Gastroenterol. Clin. Biol., 1977, 1, 799-820.
- 156 - WANDS J.R., ALPERT E.; ISSELBACHER K.J.
Arthritis associated with chronic active hepatitis complement
activation and characterisation of circulating immune complexes.
Gastroenterology, 1975, 69, 1286-1291.
- 157 - ZEEK P.M.
Periarteritis nodosa and other forms of necrotizing angiitis.
New Engl. J. Med., 1953, 248, 764.
- 158 - ZWEIMAN B.
A new therapeutic strategy in systemic vasculitis.
New Engl. J. Med., 1979, 301, 266-267.
- 159 - GUILLEVIN L.
Périarterite noueuse et virus de l'hépatite B, à propos de 42 cas.
Communication personnelle.

- 160 - CHOSSEGROS P.
Les infections hépatiques chroniques par le virus de l'hépatite B.
Thèse Médecine - Lyon - 1979.
- 161 - BACH J.F. et coll.
Périartérite noueuse et angéites nécrosantes.
Immunologie - 2ème édition 1979.
Flammarion Editeur.
- 162 - MOWREY F.H., LUNDBERGE A.
The clinical manifestations of essential polyangéitis - Periarthritis
nodosa with special emphasis on the hepatic manifestations.
Ann. Intern. Med., 1954, 40, 1145.
-

